

533157

26 APR 2005

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
21 mai 2004 (21.05.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 2004/041258 A2**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

**A61K 31/00**

[FR/FR]; 16, rue de l'Eglise, F-68500 Bergholtz-Zell (FR).  
**SCHULTZ, Dominique** [FR/FR]; 7, rue des Roseaux,  
F-67400 Illkirch (FR). **RABOISSON, Pierre** [FR/US];  
147, Heritage Lane, Exton, PA-19341 (US).

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR2003/003247

(74) Mandataires : **BECKER, Philippe** etc.; Cabinet Beckert  
Et Associes, 35 rue des Mathurins, F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :

30 octobre 2003 (30.10.2003)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC,  
SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,  
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

02/13607 30 octobre 2002 (30.10.2002) FR  
60/455,874 20 mars 2003 (20.03.2003) FR

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
**NEURO3D** [FR/FR]; 12, allée Nathan Katz, F-68100  
Mulhouse (FR). **UNIVERSITE LOUIS PASTEUR**  
[FR/FR]; 4, rue Blaise-Pascal, F-67000 Strasbourg (FR).  
**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
[FR/FR]; 3, rue Michel-Ange, F-75794 Paris  
Cédex 14 (FR). **FORENAP** [FR/FR]; 27, rue du 4ème  
RSM, F-68250 Rouffach (FR).

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,  
TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,  
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclaration en vertu de la règle 4.17 :

— *relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv)) pour US  
seulement*

Publiée :

— *sans rapport de recherche internationale, sera republiée  
dès réception de ce rapport*

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

(54) Title: CYCLIC NUCLEOTIDE PHOSPHODIESTERASE INHIBITORS, PREPARATION AND USES

(54) Titre : INHIBITEURS DES PHOSPHODIESTERASES DES NUCLEOTIDES CYCLIQUES, PREPARATION ET UTILISATIONS

(57) Abstract: The invention concerns the use of PDE2 inhibitors for treating disorders of the central and peripheral nervous system, a method for therapeutic treatment by administering to an animal said inhibitors. More specifically, the invention concerns novel benzodiazepinone derivatives and their uses in therapeutics more particularly for treating pathologies involving activity of type 2 cyclic nucleotide phosphodiesterase. The invention also concerns methods for preparing same and novel synthesis intermediates.

(57) Abrégé : L'invention concerne l'utilisation d'inhibiteurs de PDE2 pour traiter des désordres du système nerveux central et périphérique, un procédé de traitement thérapeutique par administration chez un animal de ces inhibiteurs. Elle concerne plus spécifiquement de nouveaux dérivés de type benzodiazépines et leurs applications dans le domaine thérapeutique tout particulièrement pour le traitement de pathologies impliquant l'activité d'une phosphodiesterase de nucléotides cycliques de type 2. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse.

WO 2004/041258 A2

**Inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques,  
préparation et utilisations**

L'invention concerne l'utilisation d'inhibiteurs de PDE2 pour traiter des désordres du système nerveux central et périphérique, un procédé de traitement  
5 thérapeutique par administration chez un animal de ces inhibiteurs. Elle concerne plus spécifiquement de nouveaux dérivés de benzodiazépines et leurs applications dans le domaine thérapeutique tout particulièrement pour le traitement de pathologies impliquant l'activité d'une phosphodiesterase de nucléotides cycliques. Elle concerne également des procédés pour leur préparation et de nouveaux intermédiaires de synthèse.

10

Les composés dont la synthèse est décrite dans la présente invention sont nouveaux et présentent des propriétés pharmacologiques très intéressantes : ce sont des inhibiteurs des phosphodiesterases des nucléotides cycliques et tout particulièrement de de la cGS-PDE (cGMP-Stimulated PDEs ou phosphodiesterase de type 2, PDE2), et à ce  
15 titre, ils présentent des applications thérapeutiques très intéressantes.

15

Les fonctions de la plupart des tissus sont modulées par des substances endogènes (hormones, transmetteurs, etc.) ou exogènes. Certaines de ces substances voient leur effet biologique relayé au niveau intracellulaire par des effecteurs enzymatiques, comme l'adénylate cyclase ou la guanylate cyclase. La stimulation de ces  
20 enzymes entraîne une élévation des taux intracellulaire d'AMP cyclique (AMPc) ou de GMP cyclique (GMPc), seconds messagers impliqués dans la régulation de nombreuses activités cellulaires. Ces nucléotides cycliques sont dégradés par une famille d'enzymes, les phosphodiesterases (PDE), divisée en au moins 7 groupes.

20

L'un d'entre eux, la PDE2, hydrolyse à la fois l'AMPc et le GMPc et est  
25 activable par le GMPc. La PDE2 répond sous des conditions physiologiques à des concentrations élevées en GMPc en augmentant le taux d'hydrolyse d'AMPc. Ce groupe est nommé PDE2 et est présent dans de nombreux tissus (adipocytes, surrénale, cerveau, cœur, foie, poumon, vaisseaux sanguins, etc.). Les inhibiteurs de PDE2 sont capables d'augmenter ou de maintenir à la fois les taux intracellulaires d'AMPc et de GMPc et à  
30 ce titre trouvent des applications dans le traitement de diverses pathologies.

30

La demanderesse a maintenant mis en évidence les effets inhibiteurs de phosphodiesterases de nucléotides cycliques de certaines benzodiazépines, en particulier

inhibiteurs de la PDE2. L'invention décrit également de nouveaux composés présentant une puissante activité inhibitrice de la PDE2, et possédant préférentiellement un excellent profil de sélectivité vis-à-vis des autres isoformes de PDE, notamment une action faible sur la PDE3. Cette sélectivité peut s'étendre également à d'autres enzymes, telles que l'adénosine déaminase. Ainsi, l'invention décrit également de nouveaux composés présentant une puissante activité inhibitrice de la PDE2, et possédant préférentiellement un excellent profil de sélectivité sur la PDE2 en comparaison avec l'adénosine déaminase. En outre, les composés préférés selon l'invention possèdent des effets centraux importants (anticonvulsivants, anxiolytiques, sédatifs, antidépresseurs) ou périphériques (antirhumatismaux, contre les maladies autoinflammatoires, contre les dysfonctionnement du foie dû à l'âge), et sont avantageusement dénués d'effets perturbateurs de la mémoire.

L'invention a donc pour premier objet l'utilisation d'au moins un inhibiteur de phosphodiesterase 2 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de pathologies liées au système nerveux (central et périphérique), en particulier central.

Plus spécifiquement, les pathologies sont celles dues à une dérégulation de la fonction d'un des neurotransmetteurs ou un déficit de libération d'un des neurotransmetteurs (e.g. dopamine, noradrenaline, acetylcholine, ...), en particulier de la dopamine, telles que plus spécifiquement une pathologie choisie parmi la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, les troubles du sommeil, les troubles obsessionnelles compulsifs (TOC ou en anglais : OCD - obsessive compulsive disorder), la fibromyalgie, syndrome de Tourette, pharmacodépendance (drogue, médicament, alcool, etc.), l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, l'obésité et la démence des corps de Lewy (« Lewy body dementia »).

Les inhibiteurs de PDE2 peuvent également être utilisés selon l'invention pour traiter d'autres désordres impliquant le système nerveux périphérique et les organes périphériques en général, en particulier les pathologies de type natriurie réduite, insuffisance rénale aigüe, dysfonctionnement du foie, insuffisance hépatique aigüe, notamment dûs à l'âge, et les pathologies dues ou impliquant des dysfonctionnements de la libération de la prolactine, telles que le syndrome de la jambe sans repos, les désordres

rhumatismaux, allergiques ou autoinflammatoires, tels que arthrite rhumatoïde, rhinite et asthme.

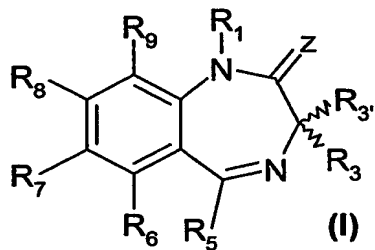
Un objet particulier de l'invention réside donc dans l'utilisation des inhibiteurs de PDE2 pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de désordres du système nerveux, central ou périphérique, de nature chronique ou aiguë ou l'utilisation périphérique de ces inhibiteurs en tant que vasoconstricteurs.

Selon un objet particulier de l'invention, les inhibiteurs de PDE2 sont utilisés pour traiter l'anxiété, la dépression ou la schizophrénie.

Les inhibiteurs de l'activité ou de l'expression de phosphodiesterase de type PDE2 particulièrement utiles selon l'invention sont des composés qui présentent une activité inhibitrice sélective de PDE2, c'est à dire qu'ils présentent une activité inhibitrice moindre sur les autres phosphodiesterases et notamment les PDE1, PDE3, PDE4 et PDE5. Certains des inhibiteurs de PDE2 sont particulièrement choisis dans le cadre de la présente invention pour leur sélectivité inhibitrice de PDE2 vis-à-vis de l'adénosine déaminase, c'est à dire qu'ils présentent une activité inhibitrice plus élevée pour PDE2 que pour l'adénosine déaminase.

De préférence, les inhibiteurs de PDE2 utilisés dans la présente invention peuvent être choisis parmi des composés dérivés de 1,4-benzodiazépine.

Dans ce cadre, l'invention décrit également de nouveaux composés présentant une puissante activité inhibitrice de la PDE2. L'invention a ainsi plus particulièrement pour objet des composés de formule générale (I)



dans laquelle :

. Z représente un atome d'oxygène, de soufre ou un radical NR<sub>2</sub>,

. R<sub>1</sub> est l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle,

5 . R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle,

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> pouvant éventuellement former ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une autre ou plusieurs autres doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome  
10 d'oxygène, de soufre ou d'azote,

. R<sub>3</sub> et R<sub>3'</sub>, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle ou un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à  
15 3 hétéroatomes, un groupe NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NR'R'', SR', OR', COOR', CONR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) aryle, et un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ;

20 . R<sub>5</sub> représente un groupe phényle au moins substitué en position 3, un groupe naphthyle, un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, choisi parmi le radical pyridyle, isoquinolyle, quinolyle et piperazinyle, avec les conditions que lorsque R<sub>5</sub> est un groupe naphthyle substitué en position 6, ce dernier n'est alors pas lié au reste de la molécule en position 2, ou lorsque R<sub>5</sub> est un groupement pyridyle, il n'est  
25 alors pas lié au reste de la molécule en position 4, ou lorsque R<sub>5</sub> est un groupement tétrahydro 1,2,3,4-isoquinolyle, il n'est alors pas lié au reste de la molécule en position 2,

lorsque R<sub>5</sub> représente un groupe phényle au moins substitué en position 3, ledit substituant étant choisi parmi : un radical alkyle, halogénoalkyle, cycloalkyle, alkényle, alkyne, aralkyle, aryle, hétérocycle, hétérocycloalkyle, un groupe OH, =O, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,  
30 CN, CF<sub>3</sub>, COR', COOR', (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy, (di)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkylamino, NHCOR', CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant, CHO, CONH<sub>2</sub>, phényle éventuellement substitué, notamment par un radical acétyle, par un atome d'halogène

(Cl), par un groupe CONH<sub>2</sub> ou par un groupe CN, prop-1-ynyl éventuellement substitué, notamment par un radical benzyloxy ou tert-butyl carbamate, hex-1-ynyl éventuellement substitué, notamment par un groupe CN ou NH<sub>2</sub>, pentyle éventuellement substitué, notamment par un groupe CONH<sub>2</sub>, hexyl, pipéridinyle éventuellement substitué, 5 notamment par un radical prop-1-ynyle, benzylaminométhyl, acétamide (CH<sub>3</sub>CONH), aminométhyl, NH<sub>2</sub>CS-, 4-phényl-1, 3-thiazol-2-yl, -CONHBenzyl, -COOethyl, -CONHiPropyl, -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONH<sub>2</sub> (n représentant un entier de 1 à 6), -CONR'R'', avec R' et R'', identiques ou différents, représentant un radical alkyle de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou un atome d'hydrogène, -(4-benzylpypérazin-1-yl)carbonyl, -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>- 10 phényl (n représentant un entier de 1 à 6), imidazolyle, pipérazinyle éventuellement substitué, notamment par un radical phényle,

. R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène et un groupe OR<sub>10</sub>, dans lequel R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène, 15 un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) aryle, ou un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, au moins un des groupements R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentant un groupe OR<sub>10</sub> tel que défini ci-dessus,

20 . R<sub>6</sub> et R<sub>9</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, un groupe aryle, aralkyle, hétérocycle, hétérocycloalkyle et un groupe OR<sub>10</sub>, R<sub>10</sub> étant tel que défini ci-avant,

25 le groupe alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle, aryle, phényle, naphthyle, hétérocycle, hétérocycloalkyle ou la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un atome d'halogène, un radical alkyle, halogénoalkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle, aryle, hétérocycle, hétérocycloalkyle, un 30 groupe OH, =O, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, COR', COOR', (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (di)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, NHCOR' et CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant, les substituants pouvant être également substitués, et les sels des composés de formule (I),

à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle .

- R1 est un radical alkyle, R3 et R'3 sont des atomes d'hydrogène, R6 et R9 sont des atomes d'hydrogène, R5 est un radical phényle au moins substitué en position 3 par un groupement méthoxy,
- R1 est un radical alkyle ou un atome d'hydrogène, R3 et R'3 sont des atomes d'hydrogène, R6 et R9 sont des atomes d'hydrogène, R5 est un radical phényle uniquement substitué en position 3 par un atome de chlore ou de brome,
- R1 est un radical alkyle, R3 et R'3 sont des atomes d'hydrogène, R6 et R9 sont des atomes d'hydrogène, R5 est un radical phényle au moins substitué en position 3 par un groupement CH<sub>2</sub>OH,
- R1 est un atome d'hydrogène, R3 et R'3 sont des atomes d'hydrogène, R6 et R9 sont des atomes d'hydrogène, R5 est un radical phényle uniquement substitué en position 3 par un groupement CF<sub>3</sub>,
- R1 est un radical alkyle, R3 et R'3 sont des atomes d'hydrogène, R6 et R9 sont des atomes d'hydrogène, R5 est un radical phényle substitué en positions 3 et 5 par un groupement CF<sub>3</sub>,
- R1 est un radical alkyle, R3 et R'3 sont des atomes d'hydrogène, R6 et R9 sont des atomes d'hydrogène, R7 et R8 sont des radicaux methoxy, R5 est un radical phényle substitué en positions 3 par un groupement phényle,
- R1 est un radical alkyle, R3 et R'3 sont des atomes d'hydrogène, R6 et R9 sont des atomes d'hydrogène, R7 et R8 sont des radicaux methoxy, R5 est un radical phényle substitué en positions 3 par un groupement phényléthynyle,

L'invention concerne également des compositions pharmaceutiques comprenant un ou plusieurs composés de formule générale (I) telle que définie ci-avant, et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

L'invention concerne également l'utilisation des composés de formule générale (I) telle que définie ci-avant pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à l'inhibition d'une phosphodiesterase des nucléotides cycliques, notamment de la phosphodiesterase 2 (PDE2). L'invention concerne plus particulièrement l'utilisation des composés ci-dessus pour le traitement des pathologies impliquant une dérégulation des taux intracellulaires d'AMP cyclique et/ou de GMP cyclique.

Selon l'invention, le terme "alkyle" désigne un radical hydrocarboné linéaire ou ramifié ayant avantageusement de 1 à 12 atomes de carbone, tel que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, *tert*-butyle, pentyle, néopentyle, n-hexyle, n-décyle, n-dodécyle, etc. Les groupes en C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> sont préférés. Les groupes alkyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-après, auquel cas on parle de groupe arylalkyle (ou aralkyle). Des exemples de groupes arylalkyle sont notamment benzyle et phénétyle.

Le terme « cycloalkyle » désigne un système hydrocarboné cyclique, pouvant comprendre avantageusement de 3-6 atomes de carbone et être mono- ou poly-cyclique. On peut citer notamment les groupes cyclopropyle et cyclohexyle.

Les groupes « aryle » sont des systèmes hydrocarbonés aromatiques mono-, bi- ou tri-cycliques, préférentiellement des systèmes hydrocarbonés aromatiques monocycliques ou bi-cycliques ayant de 6 à 18 atomes de carbone, encore plus préférentiellement 6 atomes de carbone. On peut citer par exemple les groupes phényle, naphthyle et bi-phényle.

Les groupes « hétérocycles » désignent des systèmes hydrocarbonés aromatiques ou non comprenant un ou plusieurs hétéroatomes cycliques. Il s'agit préférentiellement de systèmes hydrocarbonés cycliques comportant de 5 à 18 atomes de carbone et 1 ou plusieurs hétéroatomes cycliques, notamment de 1 à 3 ou à 4 hétéroatomes cycliques choisis parmi N, O ou S. Parmi les groupes hétérocycliques aromatiques (hétéroaryles) préférés, on peut citer notamment les groupes thiényle, benzothiényne, benzofuryne, pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyl, isoquinolyle, quinolyle, thiazolyle, furyne, pyranyle, pyrrolyne, 2*H*-pyrrolyne, imidazolyle, benzimidazolyle, pyrazolyle, isothiazolyle, isoxazolyle et indolyle. Parmi les groupes hétérocycliques non-aromatiques préférés, on peut citer notamment les groupes morpholino, pipéridinyle, pipérazinyle et pyrrolidinyle.

Les groupes aryles et hétérocycles peuvent éventuellement être substitués par un groupe alkyle, alkényle ou alkynyle. Dans le cas d'un aryle ou d'un hétérocycle substitué par un groupe alkyle, on parle de groupe alkylaryle ou alkylhétérocycle. Des exemples de groupes alkylaryle sont notamment tolyle, méthythyle et xyle. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétérocycle substitué par un groupe alkényle, on parle de groupe alkénylaryle ou alkénylhétérocycle. Des exemples de groupes alkénylaryle sont

notamment le groupe cinnamyle. Dans le cas, d'un aryle ou d'un hétérocycle substitué par un groupe alkynyle, on parle de groupe alkynylaryle ou alkynylhétérocycle.

Les groupes aryles et hétérocycles peuvent également être substitués par un groupe choisi indépendamment parmi les groupes aryle ou hétérocycle, eux même  
5 éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis de préférence parmi un atome d'halogène ou un groupe NO<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, OR', COR', COOR', alkoxy, NHCOR' et CONR'R'', R' et R'' étant tels que définis ci-avant.

Des exemples de groupes aryles et hétérocycles substitués par un groupe aryle ou hétérocycle sont notamment les groupes benzothiényne, benzofuryne, furylphényle,  
10 benzyloxynaphtyle, pyridylphényle, phénylphényle et thiénylphényle. Comme indiqué, les groupes ci-dessus peuvent être substitués. On peut citer à cet égard les groupes phényle substitués par un groupe phényle lui-même substitué par un atome d'halogène, un groupe NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, méthoxy ou méthyle.

Les groupes « alkényles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés  
15 comportant une ou plusieurs double-liaisons. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2 double-liaisons. Les groupes alkényles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkényle.

Les groupes « alkynyles » sont des radicaux hydrocarbonés linéaires ou ramifiés  
20 comportant une ou plusieurs triple-liaisons. Ils comportent avantageusement de 2 à 6 atomes de carbone et, préférentiellement, 1 ou 2 double-liaisons. Les groupes alkynyles peuvent être substitués par un groupe aryle tel que défini ci-avant, auquel cas on parle de groupe arylalkynyle.

Les groupes « alkoxy » correspondent aux groupes alkyle et cycloalkyle définis  
25 ci-dessus reliés au noyau par l'intermédiaire d'une liaison -O- (éther). On préfère tout particulièrement les groupes méthoxy ou éthoxy.

Par « halogène », on entend un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Par « hétéroatome », on entend un atome choisi parmi O, N et S.

30 L'invention a tout particulièrement pour objet des composés de formule générale (I) ci-avant dans laquelle R<sub>5</sub> est un radical phényle au moins substitué en position 3 tel que défini ci-avant. De tels composés possèdent des propriétés d'inhibition particulièrement prononcée et préférentielle de la phosphodiesterase 2.

Les groupes substituants peuvent être choisis, par exemple, parmi : CHO, CN, CONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, atome d'halogène (Cl), (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, phényle éventuellement substitué, notamment par un radical acétyle, par un atome d'halogène (Cl), par un groupe CONH<sub>2</sub> ou par un groupe CN, prop-1-ynyl éventuellement substitué, notamment par un radical benzyloxy ou tert-butyl carbamate, hex-1-ynyl éventuellement substitué, notamment par un groupe CN ou NH<sub>2</sub>, pentyle éventuellement substitué, notamment par un groupe CONH<sub>2</sub>, hexyl, pipéridinyle éventuellement substitué, notamment par un radical prop-1-ynyle, benzylaminométhyl, acétamide (CH<sub>3</sub>CONH), aminométhyl, NH<sub>2</sub>CS-, 4-phényl-1, 3-thiazol-2-yl, -CONHBenzyl, -COOethyl, -CONHiPropyl, -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONH<sub>2</sub> (n représentant un entier de 1 à 6), -CONR'R'', avec R' et R'', identiques ou différents, représentant un radical alkyle de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou un atome d'hydrogène, -(4-benzylpypérazin-1-yl)carbonyl, -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phényl (n représentant un entier de 1 à 6), imidazolyle, pipérazinyle éventuellement substitué, notamment par un radical phényle.

Parmi les composés de formule (I) avec R<sub>5</sub> étant un radical phényle au moins substitué en position 3, on peut également citer les composés de formule (I) dans laquelle R<sub>5</sub> est un radical phényle substitué en positions 3 et 4, notamment par une chaîne hydrocarbonée comportant éventuellement au moins un hétéroatome, tel que l'oxygène, comme la chaîne méthylènedioxy (-O-CH<sub>2</sub>-O-) formant un cycle avec le radical phényle auquel il est rattaché.

L'invention a également pour objet particulier des composés de formule générale (I) ci-avant dans laquelle R<sub>5</sub> est le radical 3-pyridyle, 4-isoquinolyle, pipérazinyle éventuellement substitué, notamment en position 4 par un groupement aryle, tel que le phényle.

L'invention a également pour objet particulier des composés de formule générale (I) ci-avant dans laquelle Z représente un atome de soufre ou -NR<sub>2</sub>, avec de préférence R<sub>2</sub> formant un cycle avec R<sub>1</sub> de type imidazole.

Des composés particuliers au sens de l'invention sont ceux dans lesquels :

- Z est l'atome d'oxygène et/ou
- R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupe OR<sub>10</sub> dans lequel R<sub>10</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, de préférence un groupe éthyle ou méthyle, avantageusement méthyle, et/ou

- R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent tous deux un groupe éthoxy ou méthoxy, avantageusement méthoxy, ou l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre un groupe éthoxy ou méthoxy, avantageusement méthoxy, et/ou
- R<sub>6</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical phényle, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ou un groupe OR<sub>10</sub> dans lequel R<sub>10</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, de préférence un groupe éthyle ou méthyle, et/ou
- R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, et/ou
- R<sub>1</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, tel que le phényle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle, tel que le benzyle éventuellement substitué, ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle.

Une famille de composés particulière est représentée par les composés de formule générale (II) telle que définie ci-avant dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>' représentent l'atome d'hydrogène.

Une autre famille comprend les composés de formule générale (I) dans laquelle Z est l'atome d'oxygène, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe OR<sub>2</sub> dans lequel R<sub>2</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, R<sub>1</sub> représente l'atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, R<sub>6</sub> et R<sub>9</sub> représentent l'atome d'hydrogène et R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>' représentent l'atome d'hydrogène.

Une autre famille comprend les composés de formule générale (I) dans laquelle Z est l'atome d'oxygène, R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe OR<sub>2</sub> dans lequel R<sub>2</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, R<sub>6</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle et R<sub>1</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, aryle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis parmi un atome d'halogène, un groupe alkyle, CF<sub>3</sub>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkoxy.

Selon un aspect particulier de l'invention, les composés de formule générale (I) ci-avant sont ceux dans laquelle au moins un des groupements R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, avantageusement les deux, représente un radical OR<sub>10</sub> avec R<sub>10</sub> représente un groupe

(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ou (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle. De manière préférée, dans les composés de formule générale (I) selon l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant, au moins un des groupes R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupe méthoxy ou éthoxy, avantageusement méthoxy, plus préférentiellement, ils  
5 représentent tous deux un groupe méthoxy ou éthoxy, avantageusement méthoxy.

De manière préférée, dans les composés de formule générale (I) selon l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant, les groupes R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>', égaux ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle ou n-propyle. Selon une variante particulièrement avantageuse, dans les composés de formule  
10 générale (I) selon l'invention et dans les familles particulières mentionnées ci-avant, les groupes R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>' représentent un atome d'hydrogène.

Comme indiqué, dans les composés de formule générale (I) selon l'invention et  
15 dans les familles particulières mentionnées ci-avant, R<sub>1</sub> représente avantageusement un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle (par exemple : phényle), (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle (par exemple : benzyle), (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, ledit groupe étant éventuellement substitué.

Comme indiqué, dans les composés de formule générale (I) selon l'invention et  
20 dans les familles particulières mentionnées ci-avant, R<sub>5</sub> est avantageusement un radical phényle au moins substitué en position 3.

Selon une première variante de l'invention, R<sub>5</sub> est un groupe phényle substitué par :

- (a) un ou plusieurs groupes OR', en particulier méthoxy ou éthoxy, ou
- 25 (b) un groupe COR', en particulier acétyle ou aldéhyde, ou
- (c) un groupe CONR'R'', en particulier CONH<sub>2</sub>, ou
- (d) un groupe CN, ou
- (e) un groupe trifluorométhyle, ou
- (f) un groupe alkyle, par exemple méthyle, ou alkynyle, par exemple  
30 hexynyle ou propynyle, ou
- (g) un groupe aryle ou hétérocycle, notamment un groupe phényle, furyle, pyridyle, pipéridine, thiazole ou thiényle, ledit aryle ou

hétérocycle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis de préférence parmi les groupes (a)-(g).

Les composés tout particulièrement préférés sont choisis parmi les composés  
5 suivants :

3-(7,8-Diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile , 3a

7,8-Diméthoxy-[5-(3-trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one,  
3d

10 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile,  
4a

3-[1-(4-chlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl]-  
benzonitrile, 4c

15 3-[1-(3,4-chlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl]-  
benzonitrile, 4d

3-[7,8-diméthoxy-1-(4-méthoxybenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl]-  
benzonitrile, 4e

3-[1-(3-chlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl]-  
benzonitrile, 4f

20 3-{7,8-diméthoxy-2-oxo-1-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-1,4-  
benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, 4g

3-[1-(2-chlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl]-  
benzonitrile, 4h

25 3-{7,8-diméthoxy-2-oxo-1-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-1,4-  
benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, 4i

3-[7,8-diméthoxy-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl]-  
benzonitrile, 4j

3-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile,  
4k

30 3-(7,8-diméthoxy-1-propyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile,  
4l

3-(1-benzyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile,  
4m

- éthyl [5-(3-cyanophényl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl]acétate, **4n**  
7,8-Diméthoxy-1-méthyl-[5-(3-trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **4p**
- 5 7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **4q**  
5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-*n*-propyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **4r**  
1-benzyl-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **4s**
- 10 3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzamide **5a**  
3-(6-Bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5b**
- 15 3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-6-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5c**  
3-(9-Bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5d**  
3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5e**
- 20 3-(7,8-diméthoxy-1-propyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5f**  
3-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5g**  
3-(1-benzyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5h**
- 25 éthyl {5-[3-(aminocarbonyl)phényl]-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl}acétate, **5i**  
3-(7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5j**  
3-[3-(3,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl]benzamide, **5k**
- 30 3-(8-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5l**  
3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-9-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5m**

- 3-(6,8-Dimethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazepin-5-yl)benzamide, **5n**  
3-(6,8-Dimethoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide,  
**5o**  
*Tert*-butyl 3-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-  
5 yl)phényl]propynylcarbamate, **6a**  
7,8-Diméthoxy-5-(3'-hex-1-ynylphényl)-1-*N*-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-  
benzodiazépin-2-one, **6b**  
7,8-Diméthoxy-1-méthyl-5-[3-(3-pipéridin-1-ylprop-1-ynyl)phényl]-1,3-dihydro-2*H*-  
1,4-benzodiazépin-2-one, **6c**  
10 6-[3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-  
yl)phényl]hex-5-yne nitrile, **6d**  
7,8-Diméthoxy-5-(3'-hexylphényl)-1-*N*-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-  
one, **6e**  
5-[3-(3-aminopropyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-  
15 benzodiazépin-2-one trifluoroacétate, **6h**  
6-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-  
yl)phényl]hexanamide, **6i**  
5-(4'-chloro-1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-  
benzodiazépin-2-one, **6j**  
20 5-{3-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]phényl}-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-1,4-  
benzodiazépin-2-one, **6k**  
3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-  
biphényl-3-carbonitrile, **6l**  
3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-  
25 biphényl-4-carbonitrile, **6m**  
3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-  
biphényl-4-carboxamide, **6n**  
3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-  
biphényl-3-carboxamide, **6o**  
30 3-[3-(3,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-  
benzodiazépin-5-yl]benzonitrile, **7b**  
7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-5-(3-trifluorométhylphényl)-1,3-dihydro-2*H*-1,4-  
benzodiazépin-2-one, **7c**

- 3-(7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **7d**  
5-[3-(aminométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **8a**
- 5 N-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzyl]acétamide, **8b**  
3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)thiobenzamide, **9a**  
7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[3-(4-phényl-1, 3-thiazol-2-yl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **9b**
- 10 5-(3-cyanophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-thione, **10d**  
3-(8,9-diméthoxy-4Himidazo[1,2-a][1,4]benzodiazépin-6-yl)benzonitrile, **11a**  
3-(8,9-diméthoxy-4Himidazo[1,2-a][1,4]benzodiazépin-6-yl)benzamide, **11b**  
3-(7,8-diméthoxy-2-méthylamino-1,3-dihydro-3H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **12a**
- 15 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3-pyridyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17b**  
7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3-nitrophényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17c**  
5-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-2-benzonitrile, **17d**
- 20 5-(3-acétylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17e**  
5-(4-isoquinoléinyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17f**  
7,8-diméthoxy-5-(3-hydroxyméthylphényl)-1-méthyl-3-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **17h**  
5-(3-aminophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **17i**
- 25 5-(3,4-dichlorophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17j**  
7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3-méthylphényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17k**  
5-(3-formylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17l**
- 30 Chlorhydrate de la 5-[3-(benzylaminométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **17m**  
N-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]acétamide, **17n**

- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **17o**
- 3-(7-Hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **22b**
- 5 3-(6-Bromo-7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **23b**
- 3-(9-Bromo-8-hydroxy-7-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **23d**
- 3-(6-Bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **24b**
- 10 3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-6-phényl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **25b**
- 3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-9-phényl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **25a**
- 15 *Tert*-butyl 3-[5-(cyanophényl)-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-9-yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate, **25c**
- Méthyl (2*E*)-3-[5-(cyanophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-9-yl)phényl]acrylate, **25d**
- Tert*-butyl 3-[5-(cyanophényl)-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-6-yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate, **25e**
- 20 [9-(3-aminoéthynyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]benzonitrile, **25f**
- [6-(3-aminoéthynyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]benzonitrile, **25g**
- 25 3-(8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **28a**
- 3-(6-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **28b**
- 3-(7-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **28c**
- 6-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **28d**
- 7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **28e**
- 30 9-bromo-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **28f**
- 3-(6,8-Diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **28g**
- 3-(7-Bromo-6,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **28h**

- 3-(8-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **29a**  
3-(6,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile,  
**29b**  
3-(7-Bromo-6,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-  
5 yl)benzonitrile, **29c**  
Benzoate de 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-  
yl)méthyl, **34a**  
Acide 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)  
benzoïque, **35a**  
10 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)N-  
isopropylbenzamide, **36a**  
N-benzyl-3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)  
benzamide, **36b**  
N-(6-amino-6-oxohexyl)-3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-  
15 benzodiazépin-5-yl) benzamide, **36c**  
3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) N, N-  
diméthylbenzamide **36d**  
5-{3-[(4-benzylpypérazin-1-yl)carbonyl]phényl} 7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-  
dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-2-one, **36e**  
20 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) N-(3-  
phénylpropyl)benzamide, **36f**

Les composés particulièrement préférés sont choisis parmi les composés suivants :

- 25 3-(1-benzyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile,  
**4m**  
7,8-Diméthoxy-1-méthyl-[5-(3-trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-  
benzodiazépin-2-one **4p**  
3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzamide  
30 **5a**  
3-(6-Bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-  
yl)benzamide, **5b**

- Tert*-butyl 3-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]propynylcarbamate, **6a**
- 7,8-Diméthoxy-5-(3'-hex-1-ynylphényl)-1-*N*-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, **6b**
- 5 6-[3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]hex-5-yne nitrile, **6d**
- 7,8-Diméthoxy-5-(3'-hexylphényl)-1-*N*-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, **6e**
- 5-(4'-chloro-1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, **6j**
- 10 3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-4-carbonitrile, **6m**
- 3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-4-carboxamide, **6n**
- 15 3-(3,4-dichlorobenzyl)-1-ethyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, **7a**
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[3-(4-phényl-1, 3-thiazol-2-yl)phényl]-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, **9b**
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3-pyridyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17b**
- 20

Les composés de l'invention peuvent être sous forme de sels, notamment de sels d'addition basiques ou acides, préférentiellement compatibles avec un usage pharmaceutique. Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer, à titre

25 non limitatif, les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, méthane ou éthanesulfonique, camphorique, etc. Parmi les bases pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre

30 butylamine, etc.

L'invention a également pour objet une composition, en particulier pharmaceutique comprenant un composé tel que défini ci-dessus, en particulier en association avec un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

Les inhibiteurs de PDE2, les composés de formule (I) ou les compositions selon l'invention peuvent être administrés de différentes manières et sous différentes formes. Ainsi, ils peuvent être administrés de manière systémique, par voie orale, par inhalation ou par injection, comme par exemple par voie intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, trans-dermique, intra-artérielle, etc., les voies intraveineuse, intra-musculaire, sous-cutanée, orale et par inhalation étant préférées. Pour les injections, les composés sont généralement conditionnés sous forme de suspensions liquides, qui peuvent être injectées au moyen de seringues ou de perfusions, par exemple. A cet égard, les composés sont généralement dissous dans des solutions salines, physiologiques, isotoniques, tamponnées, etc., compatibles avec un usage pharmaceutique et connues de l'homme du métier. Ainsi, les compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents ou véhicules choisis parmi les dispersants, solubilisants, stabilisants, conservateurs, etc. Des agents ou véhicules utilisables dans des formulations liquides et/ou injectables sont notamment la méthylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose, la carboxyméthylcellulose, le polysorbate 80, le mannitol, la gélatine, le lactose, des huiles végétales, l'acacia, etc.

Les composés peuvent également être administrés sous forme de gels, huiles, comprimés, suppositoires, poudres, gélules, capsules, aérosols, etc., éventuellement au moyen de formes galéniques ou de dispositifs assurant une libération prolongée et/ou retardée. Pour ce type de formulation, on utilise avantageusement un agent tel que la cellulose, des carbonates ou des amidons.

Il est entendu que le débit et/ou la dose injectée peuvent être adaptés par l'homme du métier en fonction du patient, de la pathologie concernée, du mode d'administration, etc. Typiquement, les composés sont administrés à des doses pouvant varier entre 0.1 µg et 100 mg/kg de poids corporel, plus généralement de 0,01 à 10 mg/kg, typiquement entre 0,1 et 10 mg/kg. En outre, des injections répétées peuvent être réalisées, le cas échéant. D'autre part, pour des traitements chroniques, des systèmes retard ou prolongés peuvent être avantageux.

Les composés selon l'invention peuvent agir en particulier sur la phosphodiesterase de type PDE2. Ainsi, les composés de l'invention peuvent être des

inhibiteurs (sélectifs) de PDE-2, c'est à dire qu'ils présentent une activité inhibitrice moindre sur les autres phosphodiesterases et notamment les PDE1, PDE3, PDE4 et PDE5. Certains composés de l'invention présentent un profil d'inhibiteur spécifique de la PDE2, y compris vis-à-vis de l'adénosine déaminase, et possèdent également à ce titre  
5 des propriétés thérapeutiques avantageuses.

Les composés de formule (I) selon l'invention inhibiteurs de PDE2 sont particulièrement intéressants dans le traitement de pathologies concernant le système nerveux central, notamment dues à une dérégulation de la fonction d'un des  
10 neurotransmetteurs ou un déficit de libération d'un des neurotransmetteurs (e.g. dopamine, noradrenaline, acetylcholine, ...), telles que plus spécifiquement pour le traitement d'une pathologie choisie parmi la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, les troubles du sommeil, les troubles obsessionnelles compulsifs (TOC ou en anglais : OCD - obsessive compulsive  
15 disorder), la fibromyalgie, syndrome de Tourette, pharmacodépendance (drogue, médicament, alcool, etc.), l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, l'obésité et la démence des corps de Lewy (« Lewy body dementia »).

Les composés selon l'invention inhibiteurs de PDE2 sont particulièrement  
20 intéressants dans le traitement d'autres désordres impliquant le système nerveux périphérique et les organes périphériques en général, en particulier les pathologies de type natriurie réduite, insuffisance rénale aigüe, dysfonctionnement du foie, insuffisance hépatique aigüe, notamment dûs à l'âge, et les pathologies dues ou impliquant des dysfonctionnements de la libération de la prolactine, telles que le syndrome de la jambe  
25 sans repos, les désordres rhumatismaux, allergiques ou autoinflammatoires, tels que arthrite rhumatoïde, rhinite et asthme.

Un objet particulier de l'invention réside donc dans l'utilisation des composés tels que décrits ci-avant pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de désordres du système nerveux, central ou périphérique, de nature chronique ou aiguë ou  
30 l'utilisation périphérique de ces composés en tant que vasoconstricteurs.

L'invention concerne aussi l'utilisation des composés à titre d'agents anxiolytiques, anti-convulsivants, sédatifs ou pour le traitement des troubles de la

mémoire ou de troubles cognitifs, en particulier troubles cognitifs modérés (mild cognitive impairment).

L'invention concerne aussi l'utilisation des composés ci-dessus pour le traitement de pathologies neuro-dégénératives.

5        Au sens de l'invention, le terme traitement désigne aussi bien un traitement préventif que curatif, qui peut être utilisé seul ou en combinaison avec d'autres agents ou traitements. En outre, il peut s'agir d'un traitement de troubles chroniques ou aiguës.

La présente invention a également pour objet l'utilisation des composés décrits pour le traitement de l'obésité.

10

Les composés préférés de l'invention possèdent avantageusement une puissante activité inhibitrice sur la PDE2. Les composés préférés de l'invention présentent en outre un profil de sélectivité avantageux, notamment une activité faible vis-à-vis de la PDE3.

15

Les composés de l'invention peuvent être préparés à partir de produits du commerce, en mettant en œuvre une combinaison de réactions chimiques connues de l'homme du métier.

## 20    **Légende des figures**

Les figures 1-7 représentent des voies de synthèse des composés de formule (I) selon l'invention.

25    Figure 1: Synthèse de 1,4 benzodiazépinones et imidazobenzodiazépines correspondantes, via la Voie A (réaction de Friedel Crafts utilisant un nitrile et  $\text{AlCl}_3/\text{BCl}_3$  comme acide de Lewis), avec  $\text{R}_{10} = \text{H}, \text{CN}, \text{Br}, \text{CF}_3$ .

Figure 2: Synthèse de 1,4 benzodiazépinones via la Voie B (réaction de Friedel Crafts utilisant un chlorure d'acide et  $\text{SnCl}_4$  comme acide de Lewis), avec  $\text{R}_{10} = \text{CN}$ .

Figure 3: Voie C, passage par l'iminochlorure 16 de la benzodiazépinone.

Figure 4: Synthèse et autres substitutions des benzodiazépinones 4.

30    Figure 5: Halogénéation régiosélective du catéchol des benzodiazépinones. Il est possible de faire également une halogénéation directe (en présence de  $\text{AcOH}$ ,  $\text{NXS}$ ) en position  $\text{R}_9$  sur une benzophénone de type 2 (schéma 1) qui conduit après cyclisation à une benzodiazépinone de type (23a)

Figure 6 : Dérivés substitués sur le cycle benzo des benzodiazépinones.

Figure 7 : Accès aux composés phényl méta carboxamides substitués

Figures 8 et 9 : Résultats du test du labyrinthe en croix surélevé réalisé avec un composé selon l'invention

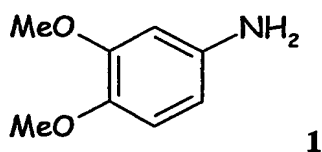
5 Figures 10 et 11 : Résultats du test de Porsolt réalisé avec un composé selon l'invention

Figures 12 et 13 : Résultats du test clair/obscur réalisé avec un composé selon l'invention

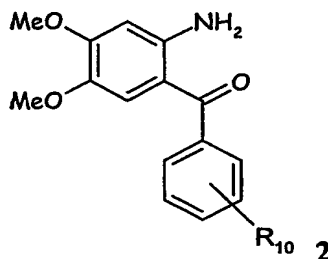
10 Concernant les procédés de préparation des composés de formule (I), et selon un premier procédé représenté dans la figure 1, les composés de formule générale (I) selon l'invention peuvent être obtenus en mettant en œuvre les étapes suivantes à partir d'un composé de formule générale 1.

- Accès aux ortho-aminobenzophénones 2 :

15 La réaction de Friedel Crafts à partir d'un composé de formule générale 1



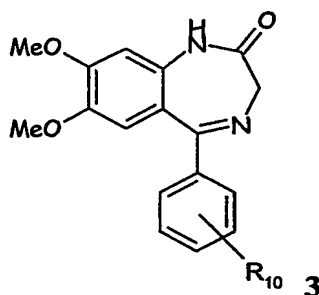
20 en présence d'un composé de type benzonitrile substitué, de préférence dans un solvant halogéné de type  $C_2H_4Cl_2$ , en présence d'un mélange d'acide de Lewis tel que  $AlCl_3/BCl_3$  (réaction de Friedel Crafts), suivie d'une hydrolyse de l'imine formée en présence d'acide chlorhydrique, ce qui permet de former un composé de formule 2 dans laquelle  $R_{10}$  représente les groupes substituants de  $R_5$ , tels que définis ci-avant, ou est tel que défini dans la figure 1,



- Construction du cycle benzodiazépinone. 3 et dérivés 10-11-12

25 La réalisation de la voie 1 par chauffage au reflux du composé de formule générale 2 en présence de chlorhydrate d'ester d' $\alpha$ -aminoacide et de pyridine à une température

comprise entre 100-150°C permet de former un composé de formule générale 3. La réalisation de la voie 2, par addition d'un halogénure d'acétyle de type bromure de bromoacétyle, puis la cyclisation en présence d'ammoniac gaz dans un solvant hydroxylé de type méthanol conduit au composé de formule générale 3 dans laquelle  $R_{10}$  est tel que défini ci-avant.



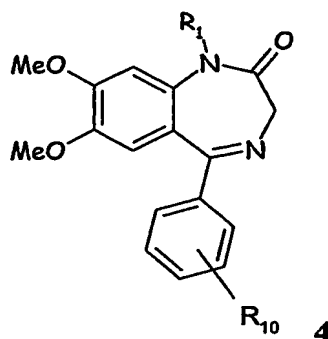
La réaction avec le réactif de Lawesson dans le toluène à reflux d'un composé de type 3, peut transformer un composé de formule (I) dans laquelle Z est atome d'oxygène en un composé de formule (I) dans laquelle Z est un atome de soufre et ainsi former un composé de type 10.

La transformation d'un composé de formule (I) dans laquelle Z est un atome de soufre en un composé de formule (I) dans laquelle Z représente  $NR_{13}$  peut notamment être réalisée en faisant réagir le composé soufré 10 obtenu à l'étape précédente, en présence d'une amine de formule  $NH_2R_{13}$  ou par un composé de formule  $(NH_2)(R_{11})(CH_2)_2(OEt)_2$ ,  $R_{11}$  et  $R_{13}$  représentant un groupe substituant tel que défini ci-dessus.

#### - Autres substitutions et transformations des benzodiazépinones 3

La réaction en présence d'un halogénure d'alkyle, de préférence dans un solvant de type DMF en présence de NaH, permet d'accéder à un composé N-alkylé de formule générale 4 dans laquelle  $R_1$  et  $R_{10}$  sont tels que définis ci-avant

24



Eventuellement, la transformation d'un composé de formule 4 ( $R_{10} = 3\text{-CN}$ ) en composé 5 est obtenu par une oxydation de la fonction nitrile de l'aromatique, par réaction avec  $\text{H}_2\text{O}_2$  et  $\text{NaOH}$  à  $50^\circ\text{C}$  dans l'éthanol.

Eventuellement, la transformation d'un composé de formule 4 ( $R_{10} = 3\text{-Br}$ ) en composé 6 est obtenu par un couplage palladium en présence d'un acide aryl boronique, ou d'un alkyne monosubstitué ou mono fonctionnalisé et d'une base  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , triéthylamine selon les partenaires réactionnels. Le complexe au  $\text{Pd}(0)$  ou  $\text{Pd}(\text{II})$  est de type  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  ou  $\text{PdCl}_2$ , dans un solvant de type DMF, EtOH.

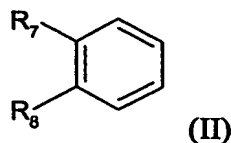
Eventuellement, la transformation d'un composé de formule 4 ( $R_{10} = 3\text{-CN}$ ) en composé 8 est obtenu par une réduction de la fonction nitrile par hydrogénation dans le méthanol en présence de Nickel de Raney.

Eventuellement, la transformation d'un composé de formule 4 en composé 7 est obtenu par une alkylation sur le carbone 3 par réaction d'une base, de préférence le  $\text{BuLi}$ , dans un solvant de type THF, et addition d'un électrophile de type bromure ou chlorure d'alkyle, cycloalkyle, benzyle substitué ou non.

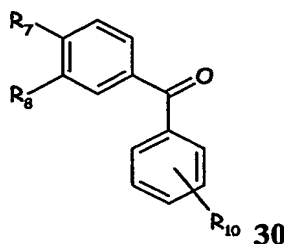
Selon un deuxième procédé représenté dans la figure 2, les composés de formule générale (I) peuvent être préparés par un procédé comprenant les étapes suivantes :

La réaction d'un composé de formule générale (II)

25

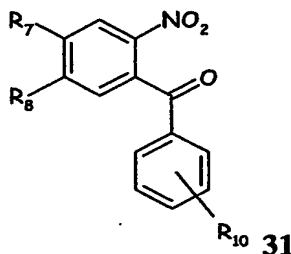


dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis précédemment, avec un agent d'acylation, tel qu'un composé de type chlorure de benzoyle au moins substitué en position 3, en présence d'un acide de Lewis, en particulier en présence de  $\text{SnCl}_4$ , dans un solvant halogéné de type  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  conduit à une benzophénone de formule 30

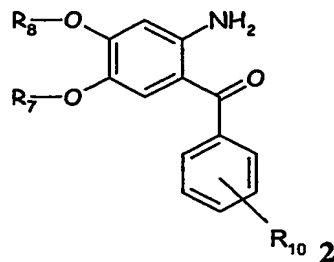


dans laquelle  $R_7$  et  $R_8$  sont tels que définis précédemment et  $R_{10}$  est un groupe substituant sur le phényle;

La réaction du composé de formule 30 en présence de  $\text{CH}_3\text{COOH}$  et  $\text{HNO}_3$  à température ambiante permet d'obtenir un composé nitré de formule 31



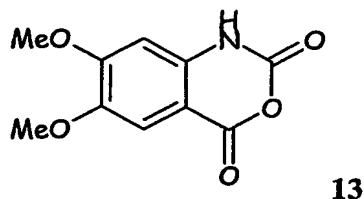
La réaction d'hydrogénation en présence d'un catalyseur de type Pd/C dans le méthanol fournit un composé de type 2



La réalisation de la voie 1 ou de la voie 2 à partir d'un composé de type 2 conduit à un composé de type 3.

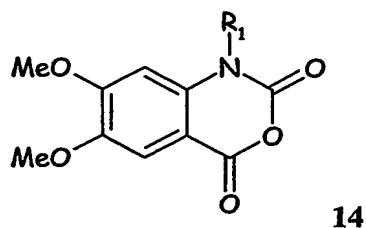
Selon un autre mode de mise en œuvre (figure 3), les composés de formule générale (I) selon l'invention dans laquelle Z est un atome d'oxygène peuvent être préparés à partir d'un composé de formule générale 13.

La réaction d'un composé de formule générale 13 :



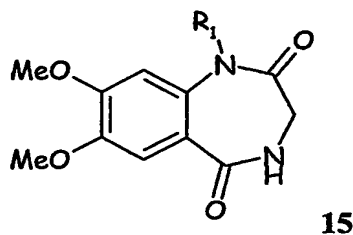
5

en présence d'un halogénure d'alkyle, de préférence dans un solvant de type DMF en présence de NaH, permet d'accéder à un composé N-alkylé de formule générale 14 dans laquelle R<sub>1</sub> tels que définis ci-avant



10

Le chauffage au reflux du composé de formule générale 14 en présence de chlorhydrate d'ester d' $\alpha$ -aminoacide et de pyridine, suivi d'une cyclisation en milieu acide, par exemple en présence d'acide acétique, à une température comprise de préférence entre 100 et 150°C, fournit un composé de formule générale 15 dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini ci-avant

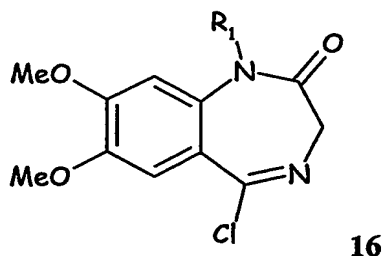


15

La réaction du composé de formule générale 15 en présence de diméthylaniline (ou de diméthylaminopyridine) et de d'oxyhalogénure de phosphore (de préférence POCl<sub>3</sub>), de préférence à une température comprise entre 80 et 150°C en milieu CHCl<sub>3</sub> anhydre et en tube scellé, permet de former un composé iminochlorure de formule générale 16.

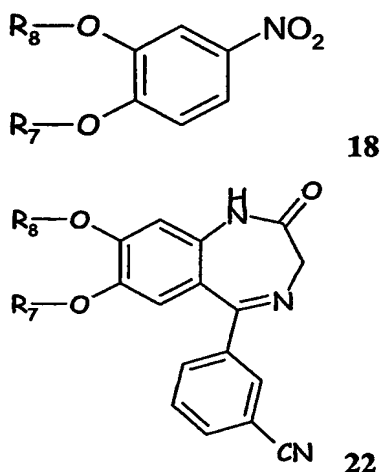
20

27



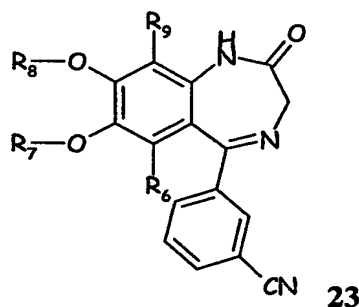
Les couplages avec un acide boronique de formule générale  $R_5-B(OH)_2$  dans laquelle  $R_5$  est tel que défini ci-avant, en présence d'une base de type  $K_3PO_4$ ,  $K_2CO_3$  et d'un complexe au Pd(0) de type  $Pd(PPh_3)_4$ , dans un solvant de type DMF, EtOH, conduit à un composé de formule générale 17.

Après hydrogénation catalysée des nitrocatechols **18** convenablement substitués ou protégés, les composés **22**, qui répondent à la formule générale (I), sont préparés selon des voies précédemment décrites, avec  $R_8$  et  $R_7$  qui sont définis tel que dans la figure 5.

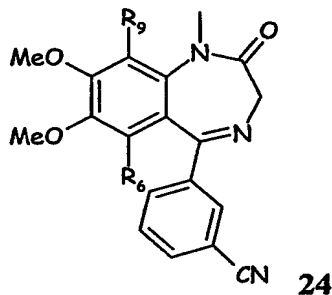


La réaction d'un composé **22** en présence de N-bromo ou N-chloro ou N-iodo succinimide, dans un solvant de type  $CH_2Cl_2$ , et un acide de type acide acétique conduit à un composé de formule générale **23**, avec  $R_8$  et  $R_7$  qui sont définis tel que dans la figure 5 et dans cet exemple  $R_6$  ou  $R_9$  représentent un atome d'halogène.

28



La réaction du composé **23** en présence de iodométhane, de préférence dans un solvant de type DMF en présence de NaH, permet d'accéder à un composé de formule générale **24** dans laquelle R<sub>6</sub> ou R<sub>9</sub> R<sub>9</sub> représentent un atome d'halogène.



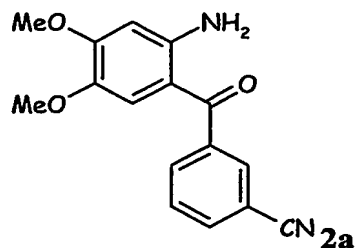
Les couplages palladium en présence d'un acide aryl boronique, ou d'un alkyne monosubstitué ou mono fonctionnalisé et d'une base K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, triéthylamine selon les partenaires réactionnels. Le complexe au Pd(0) ou Pd(II) est de type Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> ou PdCl<sub>2</sub>, dans un solvant de type DMF, EtOH conduit à des composés de formule générale **25**.

Les composés **29** répondant à la formule générale **I** mais différemment substitués ou trisubstitués sur le cycle benzodiazépine, sont préparés selon une méthode décrite dans la figure 1 et telles que illustrées dans la figure 6

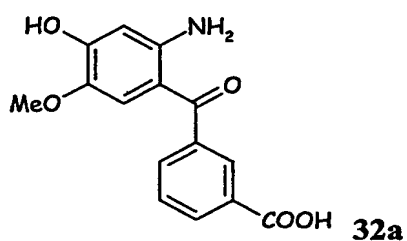
Selon un autre mode de mise en œuvre (figure 7), les composés de formule générale (I) selon l'invention dans laquelle Z est un atome d'oxygène peuvent être préparés à partir d'un composé **2a**

La réaction du composé **2a** :

29

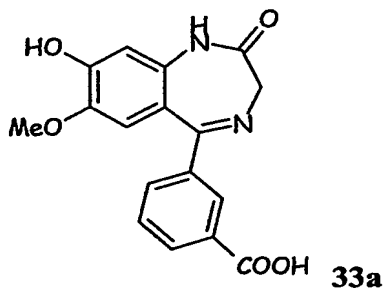


par chauffage en présence d'une base de type NaOH, KOH, de préférence dans un solvant de type alcoolique tel que méthanol, éthanol, glycérol forme le composé 32a



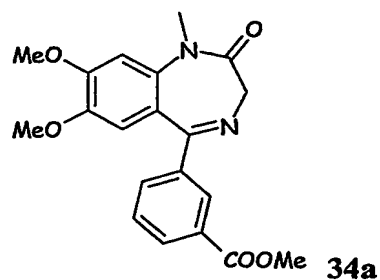
5

Le chauffage au reflux du composé de formule générale 32a en présence de chlorhydrate d'ester d' $\alpha$ -aminoacide et de pyridine, à une température comprise de préférence entre 100 et 150°C, forme un composé 33a

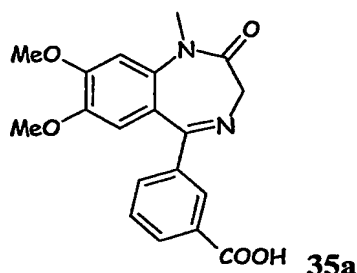


10

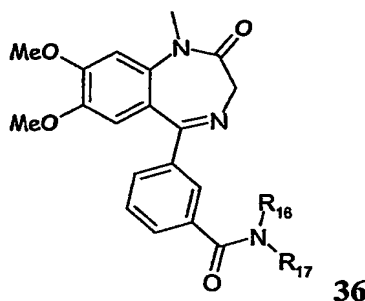
La réaction d'un composé 33a en présence du iodure de méthyle, de préférence dans un solvant de type DMF en présence de NaH, conduit à un composé de formule générale 34a



La réaction du composé 34a par chauffage en présence d'une base de type NaOH, KOH, de préférence dans un solvant de type alcoolique tel que méthanol, éthanol, glycérol forme le composé 35a



- 5 La réaction du composé 35a avec une amine primaire ou secondaire, en présence d'une base de type N-méthyl morpholine, de BOP dans un solvant de type DMF conduit aux amides de formule générale 36, avec R<sub>16</sub> et R<sub>17</sub> qui sont définis tel que ci-avant.



- 10 Un autre objet de l'invention réside dans une méthode de traitement d'une pathologie liée à un désordre du système nerveux central ou périphérique, en particulier central, comprenant l'administration à un animal, de préférence l'homme, d'un composé inhibiteur de la PDE2, de préférence un composé inhibiteur sélectif de PDE2, tel que décrit ci-dessus. En particulier, les pathologies sont celles identifiées ci-dessus. Les
- 15 inhibiteurs de PDE2 sont de préférence des dérivés de 1,4-benzodiazépine et en particulier les composés de formule (I).

L'invention est illustrée par les exemples qui suivent, qui doivent être considérés comme illustratifs et non limitatifs.

20

### EXEMPLES

#### **EXEMPLE 1 : SYNTHESE DE COMPOSES DE FORMULE (I)**

**- Synthèses des benzophénones de type 2.**

**3-(2-Amino-4,5-diméthoxybenzoyl)benzonitrile, 2a**

5 Ajouter, à 0°C et sous atmosphère inerte, à une solution de 14.4 mL de tribromure de bore (1M/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 14.4 mmoles), 2.0 g de 3,4-diméthoxyaniline (13.06 mmoles) dissout dans 17 mL de 1,2-dichloroéthane, 2.5 g d'isophtalonitrile (19.51 mmoles), et 1.92 g d'AlCl<sub>3</sub> (14.40 mmoles). Agiter 30 minutes à température ambiante. Evaporer le dichlorométhane. Chauffer à reflux 16 heures. Laisser refroidir. Additionner 14 mL  
10 d'HCl (1M) à 0°C, agiter à 80°C pendant 2 heures. Additionner 50 mL d'eau, et extraire avec 3 fois 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer, évaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt/hexane : 1/3 ). Rdt : 61%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.17-6.48 (m, 3H, NH<sub>2</sub> + 1H Ar), 6.74 (s, 1H Ar), 7.56-7.91 (m, 4H Ar).

15

**(2-Amino-4,5-diméthoxyphényl)(3-bromophényl)méthanone, 2b**

En remplaçant dans l'exemple 2a l'isophtalonitrile par le 3-bromobenzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 50%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ  
20 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.20-6.24 (m, 3H, NH<sub>2</sub> + 1H Ar), 6.86 (s, 1H Ar), 7.29-7.37 (m, 1H Ar), 7.51-7.55 (m, 1H Ar), 7.61-7.65 (m, 1H Ar), 7.75-7.78 (m, 1H Ar).

**(2-Amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone, 2c**

25

En remplaçant dans l'exemple 2a l'isophtalonitrile par le benzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 57%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.21 (m, 3H, NH<sub>2</sub> + 1H Ar), 6.94 (s, 1H Ar), 7.45-7.64 (m, 5H Ar).

30

**(2-Amino-4,5-diméthoxyphényl)([3-(trifluorométhyl)phényl]méthanone, 2d**

En remplaçant dans l'exemple 2a l'isophtalonitrile par le 3-(trifluorométhyl)benzonitrile, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.21-6.31 (m, 3H, NH<sub>2</sub> + 1H Ar), 6.74 (s, 1H Ar), 7.57-7.83 (m, 4H Ar).

5

**(2-amino-4,5-diéthoxyphényl)(phényl)méthanone, 2e**

En remplaçant dans l'exemple 2a l'isophtalonitrile par le benzonitrile, et le 3,4-diméthoxyaniline par le 3,4-diéthoxyaniline on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 35%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : d 1,32 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1,48 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3,85 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,10 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6,19 (s, 1H Ar), 6,23 (s, 2H échangeable, -NH<sub>2</sub>), 6,99 (s, 1H Ar), 7,42-7,62 (m, 5H Ar).

15

**- Accès aux benzodiazépinones de type 3.**

**3-(7,8-Diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 3a**

Additionner à une solution de 3-(2-amino-4,5-diméthoxybenzoyl)benzonitrile 2a (2.0 g, 7.09 mmoles) dans le dichlorométhane (15 mL) à 0-5°C, le bromure de bromoacétate (0.76 mL, 8.72 mmoles) puis goutte à goutte le Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% (8.5 mL). Agiter 1 heure à cette température. Séparer les deux phases et laver la phase organique avec 10 mL d'eau, sécher Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer, évaporer à sec (2.8 g). Agiter, à 0°C avec un tube à CaCl<sub>2</sub>, le solide précédemment obtenu (2.8 g, 6.94 mmoles) en solution dans NH<sub>3</sub> (7N)/MeOH (90 mL) pendant 3 heures puis à température ambiante 1 heure. Chauffer à reflux pendant 3 heures, filtrer le précipité (1.78 g). Rdt : 80%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : d 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.50 (large s, 2H; CH<sub>2</sub>), 6.60 (s, 1H Ar), 6.65 (s, 1H Ar), 7.50-7.95 (m, 4H Ar), 9.04 (large s, 1H, NH).

30

**5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 3b**

En remplaçant dans l'exemple 3a le 3-(2-amino-4,5-diméthoxybenzoyl)benzonitrile 2a par le (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(3-bromophényl)méthanone 2b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 70%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 3.75 (s, 3H,

OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.32 (large s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.61 (s, 1H, 1H Ar), 6.68 (s, 1H Ar), 7.22-7.30 (m, 1H Ar), 7.46-7.50 (m, 1H Ar), 7.57-7.61 (m, 1H Ar), 7.79-7.80 (m, 1H Ar), 8.83 (s, 1H, NH).

5 **7,8-Diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 3c**

En remplaçant dans l'exemple 3a le 3-(2-amino-4,5-diméthoxybenzoyl)benzonitrile 2a par le (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone 2c, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 85%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),  
10 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.31 (large s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.64 (s, 1H, 1H Ar), 6.70 (s, 1H Ar), 7.37-7.59 (m, 5H Ar), 9.40 (s, 1H, NH).

**7,8-Diméthoxy-[5-(3-trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 3d**

15

En remplaçant dans l'exemple 3a le 3-(2-amino-4,5-diméthoxybenzoyl)benzonitrile 2a par le (2-amino-4,5-diméthoxyphényl)([3-(trifluorométhyl)phényl]méthanone 2d, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 80%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : d  
20 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.35 (large s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.62 (s, 1H, 1H Ar), 6.67 (s, 1H Ar), 7.50-7.55 (m, 1H Ar), 7.71-7.73 (m, 1H Ar), 7.78-7.81 (m, 1H Ar), 7.91 (m, 1H Ar), 8.67 (s, 1H, NH).

**7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 3e**

25 En remplaçant dans l'exemple 3a, le 3-(2-amino-4,5-diméthoxybenzoyl)benzonitrile 2a par (2-amino-4,5-diéthoxyphényl)(phényl)méthanone 2e, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. F : 233-236°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz): d 1,39 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,54 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,94 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,18 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4,35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,66 (s, 1H Ar), 6,74 (s, 1H Ar), 7,36-7,63 (m, 5H Ar), 9,51 (s, 1H échangeable, -NH).

30

- Alkylation de l'azote de type 4.

**3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile, 4a**

A un mélange, à froid, de toluène (10 mL) et d'Aliquat 336 (34 mL), est ajouté  
5 l'iodométhane (0.42 mL, 6.72 mmoles). Sous agitation, on additionne le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 3a (1.13 g, 3.36 mmoles) et une solution aqueuse de soude à 50% (4 mL). On laisse remonter le mélange réactionnel à température ambiante et on agite 4 heures. La réaction est diluée avec un mélange dichlorométhane/eau : 50/50 (200 mL). Les phases sont séparées & la phase  
10 aqueuse est extraite une fois au dichlorométhane. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium puis filtrées, on évapore à sec & on chromatographie : éluant CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O : 1/1. On obtient un solide blanc (1.08 g). Rdt : 96%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) : δ 3.41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.60 (s, 1H Ar), 6.80 (s, 1H Ar),  
15 7.49-7.96 (m, 4H Ar).

**5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, 4b**

20 En remplaçant dans l'exemple 4a le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 3a par la 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one 3b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 70%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 3.40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (system AB, ? d = 1.1, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.66 (s, 1H Ar),  
25 6.78 (s, 1H Ar), 7.26 (m, 1H Ar), 7.55 (m, 2H Ar), 7.84 (m, 1H Ar).

**3-[1-(4-chlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, 4c**

30

En remplaçant dans l'exemple 4a l'iodométhane par le bromure de 4-chlorobenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 75%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.40 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H,

CH<sub>2</sub>), 5.10 (system AB,  $\tau$  d = 0.8, J<sub>AB</sub> = 15 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.46 (s, 1H Ar), 6.82 (s, 1H Ar), 6.97-7.00 (m, 2H Ar), 7.10-7.13 (m, 2H Ar), 7.46-7.55 (m, 2H Ar), 7.73-7.79 (m, 2H Ar).

5    **3-[1-(3,4-chlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, 4d**

En remplaçant dans l'exemple 4a l'iodométhane par le chlorure de 3,4-dichlorobenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 65%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  
10    d 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.40 (system AB,  $\tau$  d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.10 (system AB,  $\tau$  d = 0.8, J<sub>AB</sub> = 15 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.52 (s, 1H Ar), 6.80 (s, 1H Ar), 6.93-6.95 (d, 1H Ar), 7.09 (s, 1H Ar), 7.23-7.26 (d, 1H Ar), 7.51-7.53 (t, 1H Ar), 7.64-7.67 (d, 1H Ar), 7.75-7.77 (d, 1H Ar), 7.86 (s, 1H Ar).

15    **3-[7,8-diméthoxy-1-(4-méthoxybenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, 4e**

En remplaçant dans l'exemple 4a l'iodométhane par le chlorure de 4-méthoxybenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  
20    d 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.40 (system AB,  $\tau$  d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.10 (system AB,  $\tau$  d = 0.9, J<sub>AB</sub> = 15 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.42 (s, 1H Ar), 6.65-6.68 (d, 2H Ar), 6.87 (s, 1H Ar), 6.95-6.97 (d, 2H Ar), 7.45-7.50 (t, 1H Ar), 7.62 (s, 1H Ar), 7.61-7.65 (d, 1H Ar), 7.68-7.70 (d, 1H Ar).

25    **3-[1-(3-chlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, 4f**

En remplaçant dans l'exemple 4a l'iodométhane par le bromure de 3-chlorobenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 70%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  
30    d 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.40 (system AB,  $\tau$  d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.10 (system AB,  $\tau$  d = 0.9, J<sub>AB</sub> = 15 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.49 (s, 1H Ar), 6.81 (s, 1H Ar), 6.99-7.09 (m, 2H Ar), 7.11-7.18 (t, 1H Ar), 7.20 (m, 1H Ar), 7.48-7.54 (t, 1H Ar), 7.69-7.74 (m, 3H Ar).

**3-{7,8-diméthoxy-2-oxo-1-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, 4g**

- 5 En remplaçant dans l'exemple 4a l'iodométhane par le chlorure de (3-trifluorométhyl)benzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 70%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : d 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.40 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.20 (system AB, ? d = 0.8, J<sub>AB</sub> = 15 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.50 (s, 1H Ar), 6.81 (s, 1H Ar), 7.29-7.31 (m, 3H Ar), 7.46-7.52 (m, 2H Ar), 7.69-7.75 (m, 3H Ar).

10

**3-[1-(2-chlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, 4h**

- 15 En remplaçant dans l'exemple 4a l'iodométhane par le bromure de 2-chlorobenzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : d 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.40 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.30 (system AB, ? d = 0.6, J<sub>AB</sub> = 15 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.45 (s, 1H Ar), 6.88 (s, 1H Ar), 6.95-6.96 (m, 2H Ar), 7.13-7.18 (m, 1H Ar), 7.28-7.30 (m, 1H Ar), 7.48-7.51 (m, 1H Ar), 7.54 (s, 1H Ar), 7.66-7.74 (m, 2H Ar).

20

**3-{7,8-diméthoxy-2-oxo-1-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, 4i**

- 25 En remplaçant dans l'exemple 4a l'iodométhane par le bromure de (4-trifluorométhyl)benzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 70%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : d 3.47 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.40 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.20 (system AB, ? d = 0.8, J<sub>AB</sub> = 15 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.48 (s, 1H Ar), 6.82 (s, 1H Ar), 7.17-7.20 (m, 2H Ar), 7.40-7.47 (m, 4H Ar), 7.73 (m, 1H Ar), 7.87 (m, 1H Ar).

30

**3-[7,8-diméthoxy-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, 4j**

En remplaçant dans l'exemple 4a l'iodométhane par le 2-bromoéthyl benzène de benzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 65%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : d 2.88-2.94 (m, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.15 (system AB, ? d = 0.8, J<sub>AB</sub> = 15 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.40 (system AB, ? d = 0.8, J<sub>AB</sub> = 14 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.50 (s, 1H Ar), 6.75 (s, 1H Ar), 7.08-7.12 (m, 5H Ar), 7.47-7.50 (t, 1H Ar), 7.53 (s, 1H Ar), 7.67 (d, 1H Ar), 7.72 (d, 1H Ar).

**3-(1-éthyl-7,8-dimethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 4k**

10

A un mélange, à froid, de DMF (4 mL) et de NaH à 60% (29 mg, 0.71 mmols), est ajouté le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 3a (200 mg, 0.65 mmols). La solution est agitée une demi heure à r.t., puis, à 0°C, est additionné le iodoéthane (67 µL, 0.84 mmols). La solution reste sous agitation 1 heure à r.t. Un mélange de 30mL H<sub>2</sub>O/glacé est versé, puis la phase aqueuse est extraite par 3\* 30mL d'Et<sub>2</sub>O. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium puis filtrées, on évapore à sec & on chromatographie sur silice : éluant : AcOEt. On obtient un solide blanc (110 mg). Rdt : 48%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 1.13-1.20 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.66-3.78 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.29-4.40 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.34 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.61 (s, 1H Ar), 6.90 (s, 1H Ar), 7.57-7.61 (t, 1H Ar), 7.77-7.80 (d, 1H Ar), 7.93-7.99 (m, 2H Ar).

20

**3-(7,8-diméthoxy-1-propyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 4l**

25

En remplaçant dans l'exemple 4k l'iodoéthane par le iodopropane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 49%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 0.75-0.82 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>), 1.42-1.58 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 3.48-3.58 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.32-4.46 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 4.83 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.61 (s, 1H Ar), 6.89 (s, 1H Ar), 7.57-7.61 (t, 1H Ar), 7.77-7.80 (d, 1H Ar), 7.94-8.00 (m, 2H Ar).

30

**3-(1-benzyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 4m**

En remplaçant dans l'exemple 4k l'iodoéthane par le bromure de benzyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 49%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.40 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.13 (system AB, ? d = 0.85, J<sub>AB</sub> = 15 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.43 (s, 1H Ar), 6.86 (s, 1H Ar), 7.01-7.26 (m, 4H Ar), 7.44-7.55 (m, 2H Ar), 7.66-7.71 (m, 2H Ar).

**éthyl [5-(3-cyanophényl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl]acétate, 4n**

En remplaçant dans l'exemple 4k l'iodoéthane par le bromoacétate d'éthyle, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1.22 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.18 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.36 (system AB, ? d = 0.93, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.51 (s, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.58 (s, 1H Ar), 6.83 (s, 1H Ar), 7.49-7.57 (t, 1H Ar), 7.72-7.76 (d, 1H Ar), 7.92-7.97 (m, 2H Ar).

**7,8-Diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 4o**

En remplaçant dans l'exemple 4a le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 3a par la 7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 3c et le iodométhane par le iodoéthane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 95%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1.11 (t, 3H CH<sub>3</sub>), 3.58-3.70 (m, 1H NCH<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.27 (system AB, ? d = 0.98, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.29-4.39 (m, 1H NCH<sub>2</sub>), 6.68 (s, 1H Ar), 6.84 (s, 1H Ar), 7.39-7.45 (m, 3H Ar), 7.62-7.65 (m, 2H Ar).

**7,8-Diméthoxy-1-méthyl-[5-(3-trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 4p**

En remplaçant dans l'exemple 4a le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 3a par la 7,8-diméthoxy-[5-(3-trifluorométhyl)phényl]-

1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one **3d**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 95%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 3.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.65 (s, 1H Ar), 6.81 (s, 1H Ar), 7.52-7.57 (m, 1H Ar), 7.72-7.74 (m, 1H Ar), 7.88-7.91 (m, 1H Ar), 7.95 (s, 1H Ar).

**7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one **4q****

En remplaçant dans l'exemple **4a** le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile **3a** par le 7,8-Diméthoxy-[5-(3-trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one **3d**, et le iodométhane par le iodoéthane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 71%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1.14 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (système ABX, ? d = 0.61, J<sub>AX</sub> = J<sub>BX</sub> = 13.9, 2H, -NCH<sub>2</sub>), 4.31 (système AB, ? d = 1.01, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.62 (s, 1H Ar), 6.87 (s, 1H Ar), 7.51-7.57 (t, 1H Ar), 7.71-7.74 (d, 1H Ar), 7.80-7.85 (d, 1H Ar), 7.96 (s, 1H Ar).

**5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-*n*-propyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **4r****

En remplaçant dans l'exemple **4a** la 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile **3a** par la 7,8-diméthoxy-5-(3-trifluorométhylphényl) -- 1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one **3d** et l'iodométhane par le bromopropane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 75%. F : 135-137°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 0,74-0,82 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,49-1,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,49-3,62 (m, 1H, CH), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,34 (système AB, ? d = 1,00, J<sub>AB</sub> = 10,0, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,31-4,42 (m, 1H, CH), 6,65 (s, 1H Ar), 7,89 (s, 1H Ar), 7,53-7,99 (m, 4H Ar).

**1-benzyl-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **4s****

En remplaçant dans l'exemple 4a la 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 3a par la 7,8-diméthoxy-5-(3-trifluorométhylphényl) -- 1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one 3d et l'iodométhane par le bromure de benzyl, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 80%. F : 175-178°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : d 3,71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,90-3,98 (m, 4H, OCH<sub>3</sub>+CH), , 4,92-4,97 (m, 1H, CH), 5,19 (système AB, ? d = 0,80, J<sub>AB</sub> = 15, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,51 (s, 1H Ar), 6,88 (s, 1H Ar), 7,08-7,76 (m, 9H Ar).

**- Oxydation de la fonction nitrile de type 5.**

10

**3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzamide 5a**

A une solution de 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 4a (7.5 g, 22.4 mmoles) dans l'éthanol (100 mL), additionner goutte à goutte H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> aqueous (30% w/w dans l'eau, 7.6 mL) et NaOH (0.5 M, 10 mL). Agiter le mélange 2 heures à 60°C. Refroidir à température ambiante puis ajouter une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (10 mL) et agiter 15 minutes. Evaporer l'éthanol ; diluer le milieu réactionnel avec de l'eau (100mL) et extraire à l'AcOEt (3X100 mL). Sécher les phases organiques rassemblées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer & évaporer à sec. Recrystalliser dans l'éthanol pour obtenir un solide blanc. Rdt : 75%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : □ 3.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.33 (système AB, □□ = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.89 (s, 1H, NHH), 6.39 (s, 1H, NHH), 6.65 (s, 1H Ar), 6.80 (s, 1H Ar), 7.47-7.50 (t, 1H Ar), 7.77 (d, 1H Ar), 7.95 (d, 1H Ar), 8.15 (s, 1H Ar).

25

**3-(6-Bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, 5b**

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le 3-(6-bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 24b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 65%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 3.39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (system AB, ? d = 0.9, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H,

30

NCH<sub>2</sub>), 6.83 (s, 1H Ar), 7.44 (t, 1H Ar), 7.63 (d, 1H Ar), 7.86 (d, 1H Ar), 8.00 (s, 1H Ar).

5 **3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-6-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, 5c**

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-6-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 25b, on obtient de la même  
10 manière le produit titre. Rdt : 95%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) : d 3.39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.40 (system AB, ? d = 0.5, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.82-6.85 (m, 2H Ar), 7.00-7.15 (m, 4H Ar), 7.24-7.26 (m, 2H Ar), 7.45 (s, 1H Ar), 7.62-7.64 (d, 1H Ar), 10.21 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

15 **3-(9-Bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, 5d**

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le 3-(9-bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 24d, on obtient de la même  
20 manière le produit titre. Rdt : 60%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) : d 3.18 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.89 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20 (system AB, ? d = 0.8, J<sub>AB</sub> = 11 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.87 (s, 1H Ar), 7.46 (large s, 1H, NH), 7.54-7.61 (t, 1H Ar), 7.85-7.89 (d, 1H Ar), 8.03-8.20 (m, 3H, 2H Ar et NH).

25

**3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, 5e**

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 3a, on obtient de la même manière le produit titre.  
30 Rdt : 67%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 3.19 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.44 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.14 (s, 1H Ar), 6.22 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.34 (s, 1H Ar), 6.95-7.02

(t, 1H Ar), 7.20-7.24 (d, 1H Ar), 7.50-7.54 (d, 1H Ar), 7.62 (s, 1H Ar), 9.70 (s, 1H échangeable, NH).

5 **3-(7,8-diméthoxy-1-propyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, 5f**

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le 3-(7,8-diméthoxy-1-propyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4l, on obtient de la même manière le  
10 produit titre. Rdt : 50%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) : d 0.61 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.28-1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.38-3.45 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.16 (système AB, ? d = 0.79, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.21-4.27 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 6.68 (s, 1H Ar), 7.19 (s, 1H Ar), 7.43-7.58 (m, 2H, 1H NH<sub>2</sub>, 1H Ar), 7.69-7.74 (d, 1H Ar), 8.00-8.17 (m, 3H, 1H NH<sub>2</sub>, 2H Ar).

15

**3-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, 5g**

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le 3-(7,8-diméthoxy-1-éthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4k, on obtient de la même manière le  
20 produit titre. Rdt : 53%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) : d 0.96 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.33-3.42 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.14 (système AB, ? d = 0.79, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.21-4.28 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>), 6.67 (s, 1H Ar), 7.16 (s, 1H Ar), 7.43  
25 (s, 1H NH<sub>2</sub> échangeable), 7.50-7.58 (t, 1H Ar), 7.71-7.75 (d, 1H Ar), 8.00-8.14 (m, 2H, 1H NH<sub>2</sub>, 1H Ar).

30

**3-(1-benzyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, 5h**

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le 3-(1-benzyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4m on obtient de la même manière le

produit titre. Rdt : 38%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) : d 3.68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.42 (system AB, ? d = 0.96,  $J_{\text{AB}} = 10$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.16 (system AB, ? d = 0.73  $J_{\text{AB}} = 15$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.66 (s, 1H  $\text{NH}_2$ ), 6.17 (s, 1H  $\text{NH}_2$ ), 6.51 (s, 1H Ar), 7.09-7.19 (m, 6H Ar), 7.46-7.49 (d, 2H Ar), 7.89 (s, 1H Ar), 7.99-8.01 (d, 1H, 1H Ar).

5

éthyl {5-[3-(aminocarbonyl)phényl]-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl}acétate, 5i

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le éthyl [5-(3-cyanophényl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-1-yl]acétate 4n, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 44%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) : d 1.22-1.27 (t, 3H  $\text{CH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.15-4.24 (m, 2H  $\text{CH}_2\text{-CH}_3$ ), 4.38 (system AB, ? d = 0.90,  $J_{\text{AB}} = 10$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.50-4.57 (m, 2H  $\text{NCH}_2$ ), 5.70 (s, 1H  $\text{NH}_2$ ), 6.65 (s, 1H  $\text{NH}_2$ ), 6.85 (s, 1H Ar), 7.50-7.55 (t, 1H Ar), 7.80-7.82 (d, 1H Ar), 7.97-7.99 (d, 1H Ar), 8.17 (s, 1H Ar).

20

3-(7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, 5j

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le 3-(7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) benzonitrile 7d, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 44%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) : d 1.75-1.78 (d, 3H  $\text{CH}_3$ ), 3.46 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.76-3.80 (m, 4H, CH et  $\text{OCH}_3$ ), 4.01 (s, 3H  $\text{OCH}_3$ ), 5.68 (s, 1H échangeable NH), 7.18 (s, 1H échangeable NH), 6.72 (s, 1H Ar), 6.82 (s, 1H Ar), 7.48-7.56 (t, 1H Ar), 7.79-7.81 (d, 1H Ar), 7.93-7.95 (d, 1H Ar), 8.15 (s, 1H Ar).

30

3-[3-(3,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl]benzamide, 5k

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le 7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-5-(3-

trifluorométhylphenyl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **7c**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 58%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 3.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.50-3.54 (m, 2H CH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 4H, CH et OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 6.01 (s, 1H échangeable NH), 6.15 (s, 1H échangeable NH), 6.60 (s, 1H Ar), 6.77 (s, 1H Ar),  
5 7.21-7.50 (m, 4H Ar), 7.76-7.80 (d, 1H Ar), 7.89-7.92 (d, 1H Ar), 8.03 (s, 1H Ar).

**3-(8-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, 5l**

En remplaçant dans l'exemple **5a** le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile **4a** par le 3-(8-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile **29a**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : d 3.43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.32 (system AB, ? d = 0.99 J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.70 (s, 1H échangeable NH), 6.28 (s, 1H échangeable NH), 6.75-6.78 (d, 1H Ar), 6.84 (s, 1H Ar),  
15 7.19-7.22 (d, 1H Ar), 7.47-7.52 (t, 1H Ar), 7.76-7.78 (d, 1H Ar), 7.94-7.96 (d, 1H Ar), 8.09 (s, 1H Ar).

**3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-9-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, 5m**

20

En remplaçant dans l'exemple **5a** le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile **4a** par le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-9-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile **25a**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 75%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 2.44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>),  
25 3.62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.41 (system AB, ? d = 0.5, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.74 (s, 1H Ar), 7.44-7.57 (m, 6H Ar), 7.88-7.98 (m, 2H Ar), 8.25 (s, 1H Ar), 10.19 (s, 2H, NH<sub>2</sub>).

**3-(6,8-Diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, 5n**

30

En remplaçant dans l'exemple **5a** le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile **4a** par le 3-(6,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **28g**, on obtient de la même manière le produit titre.

Rdt : 80%. RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 300 MHz) :  $\delta$  3.42 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.17 (system AB, ?  $d = 0.7$ ,  $J_{AB} = 11$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.44-6.45 (m, 2H Ar), 7.35-7.88 (m, 4H Ar), 8.03 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 10.39 (s, 1H, NH).

5 **3-(6,8-Dimethoxy-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)benzamide, 5o**

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le 3-(6,8-dimethoxy-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)benzonitrile, 29b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 73%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  3.37 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.48 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.28 (system AB, ?  $d = 0.8$ ,  $J_{AB} = 9$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.33 (s, 2H Ar), 6.44 (s, 2H Ar), 7.39-8.01 (m, 4H Ar).

15 **- Couplages Palladium de type 6.**

*Tert*-butyl 3-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]propynylcarbamate, 6a

20 Agiter 20 heures, sous atmosphère inerte à 50°C, un mélange de 100 mg (0.257 mmole) de 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 4b, 200 mg de *tert*-butyl prop-2-ynylcarbamate (1.3 mmole), 9.0 mg de CuI, 5.0 mg de  $\text{PdCl}_2$  18.0 mg de  $\text{PPh}_3$ , 0.5 mL de TEA, 2 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : 1/1). Recristalliser dans

25  $\text{Et}_2\text{O}$ /Pentane. Rdt : 50%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  1.47 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.41 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.99 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.20 (system AB, ?  $d = 1.0$ ,  $J_{AB} = 10$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 4.12-4.15 (d, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.65 (s, 1H Ar), 6.79 (s, 1H Ar), 7.47-7.73 (m, 4H Ar).

30 **7,8-Diméthoxy-5-(3'-hex-1-ynylphényl)-1-N-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 6b**

En remplaçant dans l'exemple 6a le *tert*-butyl prop-2-ynylcarbamate par le 1-hexyne, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 89%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 0.91-0.98 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.40-1.60 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.36-2.43 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 11 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.67 (s, 1H Ar), 6.78 (s, 1H Ar), 7.29-7.36 (t, 1H Ar), 7.46-7.50 (d, 1H Ar), 7.54-7.58 (d, 1H Ar), 7.65 (d, 1H Ar).

**7,8-Diméthoxy-1-méthyl-5-[3-(3-pipéridin-1-ylprop-1-ynyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 6c**

10

En remplaçant dans l'exemple 6a le *tert*-butyl prop-2-ynylcarbamate par le bromure de propargyl, le PdCl<sub>2</sub> par le Pd(OAc)<sub>2</sub>, la TEA par la pipéridine et le CH<sub>3</sub>CN par le THF, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.62-1.65 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.56 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 11 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.67 (s, 1H Ar), 6.78 (s, 1H Ar), 7.34-7.71 (m, 4H Ar).

**6-[3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]hex-5-ynenitrile, 6d**

20

En remplaçant dans l'exemple 6a le *tert*-butyl prop-2-ynylcarbamate par le 5-cyano-1-pentyne, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 81%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 1.94-2.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.54-2.63 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 11 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.66 (s, 1H Ar), 6.79 (s, 1H Ar), 7.32-7.37 (t, 1H Ar), 7.47-7.50 (d, 1H Ar), 7.56-7.59 (d, 1H Ar), 7.69 (d, 1H Ar).

**7,8-Diméthoxy-5-(3'-hexylphényl)-1-N-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 6e**

30

Laisser sous agitation un mélange de 68 mg (0.172 mmole) de 7,8-diméthoxy-5-(3'-hex-1-ynylphényl)-1-N-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 6b, 20 mg de Pd/C

à 10% en poids dans 10 mL de MeOH et 2 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> à pression atmosphérique d'H<sub>2</sub> pendant 3 heures. Filtrer la suspension sur célite, rincer 3X10mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 8/2. Evaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O : 1/1). Rdt : 65%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 0.88 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.31 (m, 8H, 4 CH<sub>2</sub>), 2.60-2.65 (t, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 11 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.71 (s, 1H Ar), 6.78 (s, 1H Ar), 7.28-7.49 (m, 4H Ar).

***Tert*-butyl 3-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]propylcarbamate, 6f**

En remplaçant dans l'exemple 6e le 7,8-diméthoxy-5-(3'-hex-1-ynylphényl)-1-*N*-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one 6b par le *tert*-butyl 3-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]propylcarbamate 6a, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 58%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1.44 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.63-2.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.14-3.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.56 (large s, 1H, NH), 6.70 (s, 1H Ar), 6.78 (s, 1H Ar), 7.26-7.69 (m, 4H Ar).

**6-[3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]hexanenitrile, 6g**

En remplaçant dans l'exemple 6e le 7,8-diméthoxy-5-(3'-hex-1-ynylphényl)-1-*N*-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one 6b par le 6-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]hex-5-ynenitrile 6d, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 60%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1.44-1.70 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 2.34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.67 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.71 (s, 1H Ar), 6.79 (s, 1H Ar), 7.28-7.53 (m, 4H Ar).

**5-[3-(3-aminopropyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one trifluoroacétate, 6h**

Agiter 3 heures, sous atmosphère inerte à température ambiante, un mélange de 25 mg (0.05 mmole) de *tert*-butyl 3-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]propylcarbamate **6f**, d'acide trifluoroacétique (40  $\mu$ L, 0.52 mmole) et de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Evaporer à sec puis cristalliser le produit dans l'éther (13 mg).  
5 Rdt : 50%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) :  $\delta$  1.84 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.67-2.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.72-2.81 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.34 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.15 (system AB, ?  $\delta$  = 0.7, J<sub>AB</sub> = 11 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.69 (s, 1H Ar), 7.13 (s, 1H Ar), 7.40-7.60 (m, 4H Ar), 7.83 (large s, 3H, NH<sub>3</sub><sup>+</sup>).

10

**6-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]hexanamide, 6i**

En remplaçant dans l'exemple **5a** le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile **4a** par le 6-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]hexanenitrile **6g**, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 50%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) :  $\delta$  1.37 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.62 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 2.17-2.21 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.60-2.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (system AB, ?  $\delta$  = 1.0, J<sub>AB</sub> = 11 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.46 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.70 (s, 1H Ar), 6.78 (s, 1H Ar), 7.28-7.50 (m, 4H Ar).  
20

**5-(4'-chloro-1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, 6j**

25

En remplaçant dans l'exemple **17a** le 5-chloro-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one **16a** par le 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one **4b** et l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'acide 4-chlorobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt :  
30 27%. F : 131 °C. RMN <sup>1</sup>H (DMSO, 300MHz) :  $\delta$  3.32 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.91 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.16 (système AB, ?  $\delta$  = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.74 (s, 1H Ar), 7.10 (s, 1H Ar), 7.51-7.80 (m, 8H Ar).

**5-{3-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]phényl}-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 6k**

En remplaçant dans l'exemple 6a le *tert*-butyl prop-2-ynylcarbamate par le [(prop-2-ynyloxy)méthyl]benzène on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 24%. F : °C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : d 1.12 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50-3.72 (m, 7H, 1H NCH<sub>2</sub> + 2H OCH<sub>2</sub>Ph + 1H CH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.24-4.38 (m, 2H, 1H =C-CH<sub>2</sub> + 1H NCH<sub>2</sub>), 4.66 (s, 1H, =C-CH<sub>2</sub>), 4.73-4.78 (m, 1H CH<sub>2</sub>), 6.63 (s, 1H Ar), 6.84 (s, 1H Ar), 7.26-7.83 (m, 9H Ar).

**3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-3-carbonitrile, 6l**

En remplaçant dans l'exemple 17a le 5-chloro-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one 16a par le 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 4b et l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'acide 3-cyanobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 54%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : d 3.43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.33 (système AB, ? d = 1.00, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.72 (s, 1H Ar), 6.81 (s, 1H Ar), 7.47-8.00 (m, 8H Ar).

**3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-4-carbonitrile, 6m**

En remplaçant dans l'exemple 17a le 5-chloro-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one 16a par le 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 4b et l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'acide 4-cyanobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 42%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : d 3.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.33 (système AB, ? d = 1.00, J<sub>AB</sub> = 10.29, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.73 (s, 1H Ar), 6.80 (s, 1H Ar), 7.40-7.70 (m, 7H Ar), 7.97 (s, 1H Ar).

**3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-4-carboxamide, 6n**

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le 3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-3-carbonitrile 6l, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 44%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 3,44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,35 (système AB, ? d = 1,00, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,66 (s, 1H échangeable NH<sub>2</sub>), 6,08 (s, 1H échangeable NH<sub>2</sub>), 6,76 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,48-7,74 (m, 5H Ar), 7,89-7,92 (d, 2H Ar), 7,99 (s, 1H Ar).

**3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-3-carboxamide, 6o**

En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 4a par le 3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-4-carbonitrile 6m, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 44%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 3,44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,34 (système AB, ? d = 1,00, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,65 (s, 1H échangeable NH<sub>2</sub>), 6,19 (s, 1H échangeable NH<sub>2</sub>), 6,76 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,47-7,62 (m, 4H Ar), 7,71-7,80 (m, 3H Ar), 7,99 (s, 1H Ar).

**- Alkylation du carbone 3 de type 7.**

**3-(3,4-dichlorobenzyl)-1-éthyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 7a**

Placer le LDA (2M, 0,31 mL, 0,62 mmols) à -78°C sous argon et agitation, additionner gouttes à gouttes le 7,8-Diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 4o (100 mg, 0,31 mmols) dissout dans le THF (4mL). Laisser revenir la température à 0°C pendant 30 minutes, puis replacer à -78°C, pour additionner le 3,4 dichlorobenzyle (81,5mg, 0,35 mmols). Laisser revenir à r.t. et agiter une nuit. Quencher à NaCl sat. (15mL) et extraire par 3 \* 10 mL de dichlorométhane. Réunir les

phases organiques et les laver avec 30 mL d'eau, sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer, évaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt/Hex : 1/1). On obtient ainsi le produit titre. Rdt : 53%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 1.03-1.11 (t, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.50-3.68 (m, 4H, CH, CH<sub>2</sub> et 1H NCH<sub>2</sub>), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.63 (s, 1H Ar), 6.82 (s, 1H Ar), 7.19-7.55 (m, 8H Ar).

**3-[3-(3,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl]benzonitrile, 7b**

En remplaçant dans l'exemple 7a le 7,8-Diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 4o par le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 3a, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 53%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 3.46 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.50-3.57 (m, 2H, CH et 1H CH<sub>2</sub>), 3.72-3.78 (m, 4H, 1H CH<sub>2</sub> et OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 6.60 (s, 1H Ar), 6.82 (s, 1H Ar), 7.21-7.26 (m, 1H Ar), 7.38-7.42 (m, 1H Ar), 7.50-7.60 (m, 2H Ar), 7.75-7.80 (d, 1H Ar), 7.88-7.91 (m, 2H Ar).

**7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-5-(3-trifluorométhylphényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 7c**

En remplaçant dans l'exemple 7a le 3,4 dichlorobenzyle par le iodométhane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 45 %. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 1.62-1.79 (d, 3H CH<sub>3</sub>), 3.40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.78-3.80 (m, 4H, CH et OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 6.68 (s, 1H Ar), 6.84 (s, 1H Ar), 7.52-7.60 (t, 1H Ar), 7.72-7.77 (d, 1H Ar), 7.90-7.95 (m, 2H Ar).

**3-(7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 7d**

En remplaçant dans l'exemple 7a le 7,8-Diméthoxy-1-éthyl-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 4o par le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 3a, et le 3,4 dichlorobenzyle par le iodométhane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 53%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d

1.72-1.75 (d, 3H CH<sub>3</sub>), 3.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.75-3.77 (m, 4H, CH et OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 6.61 (s, 1H Ar), 6.80 (s, 1H Ar), 7.48-7.56 (t, 1H Ar), 7.71-7.75 (d, 1H Ar), 7.90-7.97 (m, 2H Ar).

5 - Réduction du nitrile de type 8.

**5-[3-(aminométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 8a**

- 10 Placer 1 nuit sous pression d'hydrogène le 3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzamide **5a** (100 mg, 0.30 mmole), le Nickel de Raney (1 pointe de spatule), ammoniacque (30%, 1mL) et le méthanol (10 mL). Filtrer sur cellite, et laver par 3 fois 25 mL de méthanol. Evaporer et reprendre le résidu dans
- 15 20 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Laver la phase organique par 3 fois 20 mL ammoniacque 30% et 1 fois 20 mL d'eau. Sécher la phase organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer, évaporer à sec. On obtient ainsi le produit titre. Rdt : 77%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 1.28 (s, 2H échangeable NH<sub>2</sub>), 1.79 (s, 2H CH<sub>2</sub>), 3.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 2H CH<sub>2</sub>), 4.00 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 4.31 (système AB, ? d = 0.98, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.72 (s, 1H Ar), 6.81 (s, 1H Ar), 7.36-7.56 (m, 3H Ar), 7.71 (s, 1H Ar).

20

**N-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzyl]acétamide, 8b**

- Placer sous agitation 1 nuit le 5-[3-(aminométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **8a** (50mg, 0.15 mmole), l'anhydride acétique (16
- 25 µL, 0.18 mmole), la pyridine (29.6 µL, 0.37 mmole), 3mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Evaporer à sec, purifier par chromatographie sur silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH : 9/1 ). Ainsi on obtient le produit titré. Rdt : 77%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 2.00 (s, 3H CH<sub>3</sub>), 3.38 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H OCH<sub>3</sub>), 4.25 (système AB, ? d = 0.98, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.43 (s, 2H CH<sub>2</sub>), 5.99 (s, 1H échangeable NH), 6.65 (s, 1H Ar), 6.77 (s, 1H Ar), 7.26-7.40 (m, 3H Ar), 7.63 (s, 1H Ar).
- 30

- Synthèses des thiobenzamides de type 9

**3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)thiobenzamide, 9a**

5    Chauffer à 90°C pendant une nuit un mélange de 500mg de 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide **5a** (1,41 mmole), 285mg de réactif de Lawesson (0,71 mmole) dans 30 ml de toluène. Ajouter 150 ml d'H<sub>2</sub>O et extraire avec 4 X 100 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 5 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4 / EtOH 1). Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : d 3,41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,77-3,84 (m, 4H, 1H CH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 3,99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,81 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 6,68 (s, 1H Ar), 6,79 (s, 1H Ar), 7,40-8,20 (m, 6H, NH<sub>2</sub> + 4H Ar). Masse : (M+H)<sup>+</sup> = 370,09.

15    **7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[3-(4-phényl-1, 3-thiazol-2-yl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 9b**

20    Chauffer à 100°C pendant une nuit un mélange de 20mg de 3-(7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-5-yl)thiobenzamide **9a** (0,05 mmole), 12mg de Bromoacétophénone (0,06 mmole) dans 3 ml d'EtOH. Ajouter 50 ml d'H<sub>2</sub>O et extraire avec 4 X 50 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1/ Hex 1). Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : d 3,45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,36 (système AB, ? d = 1,02, J<sub>AB</sub> = 10,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,76 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,44-8,00 (m, 9H Ar), 8,34 (s, 1H thiazol). Masse : (M+H)<sup>+</sup> = 470,14.

**- Synthèse des benzodiazépin-thiones de type 10**

**7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépine-2-thione, 10a**

30

Placer à reflux pendant une nuit le 7,8-Diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **3c** (400mg, 1.35 mmols), 600 mg du réactif de Lawesson, et 70 mL de toluène anhydre. Evaporer à sec, purifier par chromatographie sur silice (AcOEt).

Ainsi on obtient le produit titré. Rdt : 85%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) :  $\delta$  3.68 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.98 (s, 3H  $\text{OCH}_3$ ), 4.77 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.46 (s, 1H Ar), 7.20 (s, 1H Ar), 7.36-7.40 (m, 2H Ar), 7.54-7.60 (m, 3H Ar), 13.02 (s, 1H échangeable NH).

5 **7,8-diethoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-thione, 10b**

En remplaçant dans l'exemple 11a le 7,8-Diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 3c par le 7,8-diéthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 3e. Ainsi on obtient le produit titré. Rdt : 53%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  1.33-1.38 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.50-1.54 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.83-3.90 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.15-4.22 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.75 (s, 1H échangeable NH), 6.47 (s, 1H Ar), 7.12 (s, 1H Ar), 7.36-7.39 (m, 2H Ar), 7.48-7.62 (m, 3H Ar).

15 **1-ethyl-7,8-dimethoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-thione, 10c**

En remplaçant dans l'exemple 4a le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 3a par la 7,8-diethoxy-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepine-2-thione 11b et le iodométhane par le iodoéthane, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 75%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) :  $\delta$  1.16-1.21 (t, 3H  $\text{CH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.95-4.02 (m, 4H,  $\text{OCH}_3$  et 1H  $\text{NCH}_2$ ), 4.76 (system AB, ?  $\delta$  = 1.22,  $J_{\text{AB}}$  = 10 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 5.05-5.12 (m, 1H  $\text{NCH}_2$ ), 6.68 (s, 1H Ar), 6.91 (s, 1H Ar), 7.42-7.48 (m, 3H Ar), 7.65-7.68 (m, 2H Ar).

25 **5-(3-cyanophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-thione, 10d**

Chauffer à reflux pendant 45 min un mélange de 200mg de 5-(3-cyanophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 3a (0,62 mmole), 150mg de  $\text{P}_2\text{S}_5$  (0,34 mmole) dans 4 ml de pyridine. Refroidir à 0°C et ajouter la suspension à 100ml d'une solution saturée de NaCl, filtrer, rincer à l'eau froide, sécher sous vide, triturer dans l' $\text{Et}_2\text{O}$ , filtrer puis sécher. Rdt : 76%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  3,76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,99 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,78 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,63 (s, 1H Ar), 6,68 (s, 1H Ar), 7,50-7,92 (m, 3H, 4H Ar), 9,84 (s, 1H échangeable, NH ). Masse :  $(\text{M}+\text{H})^+ = 338,10$ .

**- Réaction de substitution nucléophile (de type 11 et 12) d'amines sur une thione.**

**3-(8,9-diméthoxy-4Himidazo[1,2-a][1,4]benzodiazépin-6-yl)benzonitrile, 11a**

- 5 Chauffer à reflux pendant la nuit un mélange de 100mg de 5-(3-cyanophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-thione **10d** (0,30 mmole), 40mg d'aminoacétaldéhyde (0,30 mmole) et de 3mg d'acide paratoluènesulfonique monohydrate (0,015mmole) dans 5 ml de butanol. Ajouter 55mg d'acide paratoluènesulfonique monohydrate (0,29mmole) et chauffer à reflux 6h. Evaporer le
- 10 butanol au 2/3, ajouter 100 ml d'H<sub>2</sub>O glace et basifier la solution jusqu'à PH = 8, 9 avec NaOH 1N. Extraire avec 3 X 100 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt). Rdt : 55%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : d 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,02 (m, 4H, 1HCH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 5,33 (m, 1HCH<sub>2</sub>), 6,68 (s, 1H Ar), 6,99 (s, 1H Ar), 7,13 (d, J<sub>12</sub> = 1,22, 1Himidazol), 7,36 (d, J<sub>21</sub> = 1,22,
- 15 1Himidazol), 7,48-7,84 (m, 3H, 4H Ar).

**3-(8,9-diméthoxy-4Himidazo[1,2-a][1,4]benzodiazépin-6-yl)benzamide, 11b**

- En remplaçant dans l'exemple 5a le 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) benzonitrile **4a** par le 3-(8,9-diméthoxy-4Himidazo[1,2-a][1,4]benzodiazépin-6-yl)benzonitrile **11a**, on obtient de la même manière le produit
- 20 titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : d 3,76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,03 (m, 4H, 1HCH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 5,33 (m, 1HCH<sub>2</sub>), 6,53 (s, 1H Ar), 6,75 (s, 1H Ar), 6,99 (s, 1Himidazol), 7,27 (s, 1Himidazol), 7,42-8,09 (m, 3H, 4H Ar).

25

**3-(7,8-diméthoxy-2-méthylamino-1,3-dihydro-3H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 12a**

- Ajouter à une solution de 100mg de 5-(3-cyanophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-thione **10d** (0,30 mmole) dans 3 ml d'EtOH et 0,5 ml de DMSO,
- 30 1,5 ml de méthylamine 2N dans le THF. Chauffer une nuit à 110°C. Ajouter 100 ml d'H<sub>2</sub>O et extraire avec 3 X 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt ; AcOEt 5 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4 / EtOH 1). Rdt :

30%.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO, 300MHz) : d 2,96 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3,59-3,71 (m, 4H,  $1\text{HCH}_2 + \text{OCH}_3$ ), 3,98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,54 (m,  $1\text{HCH}_2$ ), 4,89 (s large,  $1\text{H}$ échangeable,  $\text{NH}$ ), 6,54 (s,  $1\text{H Ar}$ ), 6,81 (s,  $1\text{H Ar}$ ), 7,70-7,80 (m, 4H Ar). Masse :  $(\text{M}+\text{H})^+ = 335,1$ .

5 - Synthèse de l'iminochlorure de type 16.

**6,7-dimethoxy-2H-3,1-benzoxazine-2,4(1H)-dione, 13a**

Verser le 2-amino-4,5-dimethoxybenzoic acid (25g, 0.13 mols) dans le THF (400 mL), puis additionner le chloroformiate de benzyle (54mL, 0.38 mols) sous très forte agitation. Placer la mixture à reflux pendant une nuit. Evaporer à sec, puis sécher le résidu sous vide. Verser de l'éther (425 mL) sur le résidu, additionner  $\text{PBr}_3$  (11.88 mL, 0.13 mols), et placer à reflux pendant 48 heures. Filtrer le mélange réactionnel, laver 3\* avec 150 mL d'éther. Reprendre le résidu dans l'éther et agiter 1 heure, puis filtrer, laver, sécher. On obtient 27 g de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 96 %.

15 RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $\text{d}_6$ , 200 MHz) : d 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.66 (s,  $1\text{H Ar}$ ), 7.27 (s,  $1\text{H Ar}$ ), 11.58 (s,  $1\text{H}$  échangeable  $\text{NH}$ ).

**6,7-diméthoxy-1-méthyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazine-2,4-dione, 14a**

Ajouter sous atmosphère inerte à une solution de 500 mg (3.06 mmoles) de 6,7-diméthoxy-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazine-2,4-dione 13a, dans 6 mL de DMF anhydre 134 mg (3.37 mmoles) de NaH à 60% dans l'huile. Après 10 min à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 219  $\mu\text{L}$  (3.52 mmoles) de MeI. Laisser 3 heures à température ambiante. Ajouter 40 mL d'un mélange eau-glace. Filtrer le précipité et laver 2 fois avec 1 mL d'EtOH et 3 mL d'Et $_2\text{O}$ . On obtient 320 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 59%.

25 RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) : d 3.31 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.96 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.85 (s,  $1\text{H Ar}$ ), 7.32 (s,  $1\text{H Ar}$ ).

30

**7,8-diméthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazépine-2,5-dione, 15a**

Chauffer à reflux pendant 6 heures un mélange de 320 mg (1.35 mmole) de 6,7-diméthoxy-1-méthyl-1,2-dihydro-4H-3,1-benzoxazine-2,4-dione **14a**, 452 mg (3.24 mmole) de chlorhydrate de glycinate de méthyle dans 4 mL de pyridine. Ajouter 3 mL d'AcOH et chauffer à 130°C pendant 12 heures. Evaporer à sec. Ajouter 10 mL d'un mélange H<sub>2</sub>O/glace. Laisser cristalliser pendant 30 minutes à 0°C. Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL d'H<sub>2</sub>O, 2 fois avec 1 mL d'EtOH et 2 fois avec 5 mL d'Et<sub>2</sub>O. Recristalliser dans l'EtOH. On obtient 240 mg de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 71%. F : 260-263°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.75-3.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.98 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 6.39 (s, 1H échangeable, NH), 6.69 (s, 1H Ar), 7.37 (s, 1H Ar).

**5-chloro-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, 16a**

Chauffer en tube scellé pendant ¾ d'heure à 125°C une solution de 100 mg (0.40 mmole) de 7,8-diméthoxy-1-méthyl-3,4-dihydro-1H-1,4-benzodiazépine-2,5-dione **15a**, 280 µL de diméthylaniline, 800 µL de POCl<sub>3</sub>, dans 10 mL de CHCl<sub>3</sub> anhydre. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 3 g de silice et 5 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Ajouter à 0°C, 1 mL de triéthylamine. Evaporer à sec. Purifier par chromatographie (AcOEt 1/ Hexane 1 puis, AcOEt). Triturer dans 1 mL d'Et<sub>2</sub>O. Filtrer et laver 2 fois avec 2 mL de pentane. On obtient 93 mg de produit titre sous forme d'une poudre blanche. Rdt : 87%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 3.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.77 (s large, 1H de CH<sub>2</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.65 (s large, 1H de CH<sub>2</sub>), 6,71 (s, 1H Ar), 7.22 (s, 1H Ar).

**- Couplages Palladium, sur l'iminochlorure, de type 17.**

**5-(3-chlorophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, 17a**

Chauffer à 115°C pendant 12 h et sous atmosphère inerte un mélange de 5-chloro-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one **16a** (130 mg, 0.48 mmole), 3-chlorobenzène boronique (90.8 mg, 0.58 mmole), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (118 mg, 0.56 mmole), tétrakis(triphénylphosphine) Pd (0) (15 mg, 0.01 mmols) dans 3 mL de DMF. Laisser revenir à température ambiante. Ajouter 30 mL d'H<sub>2</sub>O et extraire 3 fois avec 30 mL

d'Et<sub>2</sub>O. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Evaporer à sec, purifier par chromatographie (AcOEt). Recristalliser dans EtOH. On obtient 103 mg de produit titre sous forme de cristaux blanc. Rdt : 62%. F : 109-111°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : d 3.41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.34 (système AB, ? d = 1.02, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.67 (s, 1H Ar), 6.79 (s, 1H Ar), 7.19-7.69 (m, 4H Ar).

**7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3-pyridyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, 17b**

En remplaçant dans l'exemple 17a l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'acide pyridine-3-boronique-1,3-propanediol ester cyclique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 58%. F : 177-179°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : d 3.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.32 (système AB, ? d = 1.03, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.67 (s, 1H Ar), 6.80 (s, 1H Ar), 7.34-7.40 (m, 1H Ar), 8.03-8.09 (m, 1H Ar), 8.68-8.71 (m, 2H Ar).

**7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3-nitrophényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, 17c**

En remplaçant dans l'exemple 17a l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'acide 3-nitrobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 43%. F : 152-155°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : d 3.43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.35 (système AB, ? d = 1.03, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.64 (s, 1H Ar), 6.82 (s, 1H Ar), 7.59-7.64 (m, 1H Ar), 8.08-8.12 (m, 1H Ar), 8.31-8.35 (m, 1H Ar), 8.49-8.51 (m, 1H Ar).

**5-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-2benzonitrile, 17d**

En remplaçant dans l'exemple 17a l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'Acide-3-cyano-4-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phénylboronique 37c on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20%. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : d 3,32 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,70-3,77 (m, 4H, 1HCH<sub>2</sub> + BnOCH<sub>3</sub>) 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,51 (m,

1HCH<sub>2</sub>), 5,26 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 6,70 (s, 1H Ar), 6,98 (m, 2HBn), 7,09 (s, 1H Ar), 7,43 (m, 2HBn), 7,55-7,87 (m, 3H Ar).

5    **5-(3-acétylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, 17e**

En remplaçant dans l'exemple 17a l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'acide 3-acétylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 43%. F : 148-150°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : d 2.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3.42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (système AB, ? d = 1.03, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.65 (s, 1H Ar), 6.81 (s, 1H Ar), 7.48-8.23 (m, 4H Ar).

15    **5-(4-isoquinoléinyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, 17f**

En remplaçant dans l'exemple 17a l'acide 3-chlorobenzène boronique par le 2-(isoquinoléin-4-yl)-4,4,5,5-tétraméthyl-1,3-dioxaborolane on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 34%. F : 131-135°C. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : d 3.53 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.50 (système AB, ? d = 1,00, J<sub>AB</sub> = 10.5, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.45 (s, 1H Ar), 6.84 (s, 1H Ar), 7.60-7.69 (m, 2H Ar), 7.89-8.08 (m, 2H Ar), 8.55 (s, 1H Ar), 9.32 (s, 1H Ar).

25    **7,8-diméthoxy-5-(3-hydroxyméthylphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 17g**

En remplaçant dans l'exemple 17a l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'acide 3-hydroxyméthylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 25%. F : 143-146°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : d 3,44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,35 (système AB, ? d = 0,25, J<sub>AB</sub> = 12,8, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,60 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH) 6,69 (s, 1H Ar), 6,91 (s, 1H Ar), 7,61-7,74 (m, 4H Ar).

**7,8-diméthoxy-5-(3-hydroxyméthylphényl)-1-méthyl-3-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 17h**

Ajouter, à 0°C et sous atmosphère inerte, à une solution de 140 mg (0,47 mmole) de 7,8-diméthoxy-5-(3-hydroxyméthylphényl)-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one 17g dans 5 ml de DMF, 21mg (0,52 mmole) de NaH à 60% dans l'huile. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 1h. Ajouter goutte à goutte à 0°C, 50 µl de Bromopropane. Laisser sous agitation à température ambiante pendant la nuit. Ajouter 50 ml d'H<sub>2</sub>O et extraire avec 3 X 50 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 1 puis AcOEt). Recrystalliser dans CHCl<sub>3</sub> / cHex. Rdt : 11%. F : 134-136°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 0,85-0,93 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,35-1,55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,97-2,01 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 3,31 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,42-3,47 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>), 3,62 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,50 (d, J = 5,6, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 5,21 (t, J = 5,6, 1H, OH), 6,66 (s, 1H Ar), 7,08 (s, 1H Ar), 7,38-7,53 (m, 4H Ar). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 383,27.

**5-(3-aminophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 17i**

Placer sous agitation le 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3-nitrophényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one 17c (100 mg, 0.28 mmols) , 10 mg de Pd/C (10 %), dans 2 mL de méthanol, sous pression d'hydrogène pendant 8 heures. Filtrer le tout sur célite, laver par 3 fois 25 mL de méthanol. Evaporer à sec, purifier par chromatographie (AcOEt). Ainsi on obtient le produit titre sous forme de cristaux blanc. Rdt : 77%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 1.60 (s, 2H échangeable NH<sub>2</sub>), 3.40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.38 (système AB, J = 1.03, J<sub>AB</sub> = 10, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.76 (m, 3H Ar), 6.89-6.91 (d, 1H Ar), 7.10 (s, 1H Ar), 7.14-7.22 (t, 1H Ar).

**5-(3,4-dichlorophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, 17j**

En remplaçant dans l'exemple 17a l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'acide 3,4-dichlorophényl boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 25%. F :

174-177°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : d 3,44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,50 (système AB, ? d = 1,00, J<sub>AB</sub> = 10,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,67 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,52 (s, 2H Ar), 7,83 (s, 1H Ar).

5 **7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3-méthylphényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, 17k.**

En remplaçant dans l'exemple 17a l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'acide 3-méthylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20%. F :  
10 119-121°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : d 2,39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,31 (système AB, ? d = 0,99, J<sub>AB</sub> = 10,3, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,71 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,27-7,28 (m, 2H Ar), 7,35-7,38 (m, 1H Ar), 7,53 (s, 1H Ar).

15 **5-(3-formylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, 17l**

En remplaçant dans l'exemple 17a l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'acide 3-formylbenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 25%. F :  
20 175-178°C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : d 3,45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,39 (système AB, ? d = 1,01, J<sub>AB</sub> = 10,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,68 (s, 1H Ar), 6,84 (s, 1H Ar), 7,60-7,67 (m, 1H Ar), 8,01-8,05 (m, 2H Ar), 8,18 (s, 1H Ar), 10,09 (s, 1H, CHO).

25 **Chlorhydrate de la 5-[3-(benzylaminométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 17m**

Chauffer à reflux pendant une nuit un mélange de 200 mg (0,53 mmole) 5-(3-formylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one 17IIy, 60µl (0,56mmole) de benzylamine dans 5 ml de MeOH. Rajouter par petite portion et à  
30 0°C 53 mg (1,4 mmole) de NaBH<sub>4</sub>. Laisser sous agitation 1h à température ambiante. Evaporer le MeOH. Ajouter 30 ml d'H<sub>2</sub>O, extraire avec 3x 50 ml d'AcOEt. Ajouter 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et faire buller à 0°C HCl jusqu'à saturation de la solution. Evaporer le solvant puis triturer à l' Et<sub>2</sub>O en éliminant plusieurs fois le surnageant. Recristalliser

dans un mélange EtOH/Et<sub>2</sub>O ; filtrer puis sécher. Rdt : 75%. F : 88-90°C. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 200MHz) : δ 3,41 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,50-3,69 (m, 4H, 1HCH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,13-4,23 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>Ph), 4,47-4,54 (m, 1H, 1HCH<sub>2</sub>), 6,70 (s, 1H Ar), 7,23 (s, 1H Ar), 7,38-7,98 (m, 9H Ar). Masse : (M+H)<sup>++</sup> = 430,18.

5

**N-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]acétamide, 17n**

En remplaçant dans l'exemple 17a l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'acide 3-acétamidobenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 15%. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : δ 2,01 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO), 3,31 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,12 (système AB, ? d = 0,78, J<sub>AB</sub> = 10,17, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,71 (s, 1H Ar), 7,08 (s, 1H Ar), 7,29-7,78 (m, 4H Ar), 10,01 (s, 1H, NHAc).

15 **7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3,5-méthylènedioxyphényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 17o**

En remplaçant dans l'exemple 17a l'acide 3-chlorobenzène boronique par l'acide 3,5-méthylènedioxybenzène boronique on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20 55 %. F : 161-162 °C. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,74-3,79 (m, 4H, 1HCH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,72-4,76 (m, 1HCH<sub>2</sub>), 6,03 (s, 2H, CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 6,75-7,28 (m, 5H Ar).

**- Halogénération régiosélective et synthèse des benzodiazépines de type 24**

25

**Tert-butyl(2-méthoxy-5-nitrophénoxy)diphénylsilane, 18a**

Ajouter sous atmosphère inerte, à 0°C, une solution de 7 g (41 mmoles) de 3-hydroxy-4-méthoxynitrobenzène dissout dans 50 mL de DMF, sur une solution de 2g (50.mmoles) d'hydruure de sodium dissout dans 50 mL de DMF. Après 30 minutes à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 12.9 mL (50 mmoles) de tert-butylchlorodiphénylsilane à 0°C. Laisser agiter 12 heures à température ambiante. Diluer avec 10 volumes

30

d'eau puis extraire 3X50 mL d'Et<sub>2</sub>O, laver la phase organique avec 100 mL d'HCl (1M) et NaCl (sat).

Sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer & évaporer à sec. Ainsi on obtient le produit titre. Rdt : 82%.

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 1.18 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.61 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.74-6.78 (d, 1H Ar), 7.34-7.82 (m, 12H Ar).

### ***Tert*-butyl(2-méthoxy-4-nitrophénoxy)diphénylsilane, 18b**

Ajouter sous atmosphère inerte, à 0°C, une solution de 1 g (6.45 mmoles) de 4-nitrocatéchol dissout dans 5 mL de DMF, sur une solution de 480 mg (7.10 mmoles) d'imidazole dissout dans 5 mL de DMF. Après 30 minutes à température ambiante, ajouter au goutte à goutte 1.77 mL (6.77 mmoles) de *tert*-butylchlorodiphényl silane à 0°C. Laisser agiter 12 heures à température ambiante. Diluer avec 10 volumes d'eau puis extraire 3X50 mL d'Et<sub>2</sub>O, laver la phase organique avec 100 mL d'HCl (1M) et NaCl (sat).

Sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer & évaporer à sec une huile brune . Solubiliser cette huile dans 30 mL de DMF puis ajouter 2.86 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20.69 mmoles) et agiter 30 minutes. Ajouter l'iodométhane (1.37 mL, 22.04 mmoles) et laisser réagir 2 heures. Diluer avec 10 volumes d'eau puis extraire 3X100 mL d'Et<sub>2</sub>O, laver la phase organique avec 100 mL NaOH 10%. Sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer, évaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (hexane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 2/1 ). Rdt : 57%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 1.15 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.58 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.71-6.76 (d, 1H Ar), 7.36-7.82 (m, 12H Ar).

### **3-{{*Tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-4-méthoxyaniline, 19a**

En remplaçant dans l'exemple 6e le 7,8-diméthoxy-5-(3'-hex-1-ynylphényl)-1-*N*-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one 6b par le *tert*-butyl(2-méthoxy-5-nitrophénoxy)diphénylsilane 18a, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 98%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : d 1.12 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.59 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.23 (s, 1H Ar), 6.24-6.30 (d, 1H Ar), 6.62-6.65 (d, 1H Ar), 7.28-7.75 (m, 10H Ar).

**4-{{*Tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-3-méthoxyaniline, 19b**

En remplaçant dans l'exemple 6e le 7,8-diméthoxy-5-(3'-hex-1-ynylphényl)-1-*N*-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one 6b par le *tert*-butyl(2-méthoxy-4-nitrophénoxy)diphénylsilane 18b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 95%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1.08 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.98-6.02 (m, 1H Ar), 6.18 (s, 1H Ar), 6.50-6.54 (m, 1H Ar), 7.37-7.72 (m, 10H Ar).

**3-(2-Amino-5-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-4-méthoxybenzoyl)benzonitrile, 20b**

10

Ajouter, à 0°C et sous atmosphère inerte, à une solution de 10 mL de tribromure de bore (1M/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 10 mmoles), 3.5 g de 4-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-3-méthoxyaniline 19b (9.22 mmoles) dissout dans 10 mL de 1,2-dichloroéthane, 2.35 g d'isophtalonitrile (18.36 mmoles), et 1.34 g d'AlCl<sub>3</sub> (10.00 mmoles). Agiter 30 minutes à température ambiante. Evaporer le dichlorométhane. Chauffer à reflux 12 heures. Laisser refroidir. Additionner 10 mL d'HCl (1M) à 0°C, agiter à 75°C pendant 1 heure. Additionner 50 mL d'eau, et extraire avec 3 fois 100 mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer, évaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt/hexane : 1/3 ). Rdt : 30%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 1.06 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.09 (s, 1H Ar), 6.17 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.47 (s, 1H Ar), 7.37-7.86 (m, 14H Ar).

20

**3-(2-Amino-4-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-5-méthoxybenzoyl)benzonitrile, 20a**

En remplaçant dans l'exemple 20b le 4-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-3-méthoxyaniline 19b par le 3-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-4-méthoxyaniline, 19a, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 38%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 1.11 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.90 (large s, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.01 (s, 1H Ar), 6.67 (s, 1H Ar), 7.39-7.96 (m, 14H Ar).

30

**2-Bromo-*N*-[5-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-2-(3-cyanobenzoyl)-4-méthoxyphényl]acétamide, 21b**

Additionner, à une solution de 3-(2-Amino-5-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-4-méthoxybenzoyl)benzonitrile **20b** (0.4 g, 0.79 mmole) dans le dichlorométhane (5 mL) à 0-5°C, le bromure de bromoacétate (82  $\square$ L, 0.94 mmole) puis goutte à goutte le Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 10% (2.4 mL). Agiter 1 heure à cette température. Séparer les deux phases et laver la  
5 phase organique avec 10 mL d'eau, sécher Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer, évaporer à sec (455 mg).  
Rdt : 92%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 1.15 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.29 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 2H; CH<sub>2</sub>), 6.75 (s, 1H Ar), 7.37-7.74 (m, 14H Ar), 8.23 (s, 1H Ar), 11.55 (large s, 1H, NH).

10 **2-Bromo-*N*-[4-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-2-(3-cyanobenzoyl)-5-méthoxyphényl]acétamide, **21a****

En remplaçant dans l'exemple **21b** le 3-(2-amino-5-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-4-méthoxybenzoyl)benzonitrile **20b** par le 3-(2-amino-4-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-  
15 5-méthoxybenzoyl)benzonitrile, **20a**, on obtient de la même manière le produit titre.

Rdt : 90%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : d 1.14 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.28 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 2H; CH<sub>2</sub>), 6.74 (s, 1H Ar), 7.37-7.87 (m, 14H Ar), 8.23 (s, 1H Ar), 11.52 (large s, 1H, NH).

20 **3-(7-Hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **22b****

Agiter, à 0°C avec un tube à CaCl<sub>2</sub>, le 2-bromo-*N*-[5-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-2-(3-cyanobenzoyl)-4-méthoxyphényl]acétamide **21b** (0.5 g, 0.79 mmole) en solution dans  
25 NH<sub>3</sub> (7N)/MeOH (10 mL) pendant 30 minutes puis à température ambiante 30 minutes. Chauffer à reflux pendant 2 heures, évaporer à sec et purifier par chromatographie sur silice (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 1/9). Rdt : 95%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) : d 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.12 (large s, 2H; CH<sub>2</sub>), 6.65 (s, 1H Ar), 6.72 (s, 1H Ar), 7.65-7.99 (m, 4H Ar), 10.14 (large s, 1H, NH), 10.33 (large s, 1H, OH).

30

**3-(8-Hydroxy-7-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **22a****

En remplaçant dans l'exemple 22b le 2-bromo-*N*-[5-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-2-(3-cyanobenzoyl)-4-méthoxyphényl]acétamide 21b par le 2-bromo-*N*-[4-{{*tert*-butyl(diphényl)silyl}oxy}-2-(3-cyanobenzoyl)-5-méthoxyphényl]acétamide 21a on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 30%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) :

5 d 3.64 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.13 (large s, 2H; CH<sub>2</sub>), 6.66 (s, 1H Ar), 6.72 (s, 1H Ar), 7.61-2.25 (m, 4H Ar), 10.13 (large s, 1H, NH), 10.33 (large s, 1H, OH).

**3-(6-Bromo-7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 23b**

10

Chauffer 2 heures à 60°C un mélange de 3-(7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 22b (150 mg, 0.49 mmole) et de *N*-bromosuccinimide (90 mg, 0.51 mmole) dans l'acide acétique. Evaporer à sec et cristalliser dans l'Et<sub>2</sub>O. Rdt: 70%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) : d 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20 (system AB, ? d = 0.6, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.91 (s, 1H Ar), 7.61-7.93 (m, 4H Ar + OH), 10.36 (large s, 1H, NH).

15

**3-(9-Iodo-8-hydroxy-7-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 23a**

20

En remplaçant dans l'exemple 23b le 3-(7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 22b par le 3-(8-hydroxy-7-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 22a et le *N*-bromosuccinimide par le *N*-iodosuccinimide on obtient de la même manière le produit titre. Rdt: 83%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) : d 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.08 (m 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.78 (s, 1H Ar), 7.61-7.93 (m, 4H Ar), 9.22 (large s, 1H, OH), 10.61 (large s, 1H, NH).

25

**3-(6-Iodo-7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 23c**

30

En remplaçant dans l'exemple 23b le *N*-bromosuccinimide par le *N*-iodosuccinimide on obtient de la même manière le produit titre Rdt: 65%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz) :

d 3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.11 (m 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.77 (s, 1H Ar), 7.65-8.03(m, 4H Ar ), 9.27 (large s, 1H, OH), 11.13 (large s, 1H, NH).

5 **3-(9-Bromo-8-hydroxy-7-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 23d**

En remplaçant dans l'exemple 23b le 3-(7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 22b par le 3-(8-hydroxy-7-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 22a on obtient de la même manière le  
10 produit titre. Rdt: 86%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) : d 3.92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.18 (m 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.84 (s, 1H Ar), 7.61-7.93 (m, 4H Ar ), 9.22 (large s, 1H, OH), 11.05 (large s, 1H, NH).

15 **3-(6-Bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 24b**

Solubiliser le 3-(6-bromo-7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 23b (120 mg, 0.31 mmole) dans 2 mL de DMF puis ajouter 131 mg de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.95 mmole) et agiter 30 minutes. Ajouter l'iodométhane (44  
20 □L, 0.71 mmole) et laisser réagir 6 heures. Ajouter un mélange glace/eau puis filtrer le précipité. Rdt : 70%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : d 3.39 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (system AB, ? d = 0.9, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.84 (s, 1H Ar), 7.49-7.51 (t, 1H Ar), 7.67-7.70 (d, 1H Ar), 7.74 (s, 1H Ar), 7.81-7.83 (d, 1H Ar).

25

**3-(9-Iodo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 24a**

En remplaçant dans l'exemple 24b le 3-(6-bromo-7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 23b par 3-(9-iodoo-8-hydroxy-7-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 23a on obtient de  
30 la même manière le produit titre. Rdt : 91%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 3.31 (s, 3H,

NCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.31 (system AB,  $\tau$  d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.67 (s, 1H Ar), 7.53-8.03 (m, 4H Ar).

5 **3-(6-Iodo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 24c**

En remplaçant dans l'exemple 24b le 3-(6-bromo-7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 23b par le 3-(6-iodoo-7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 23c, on obtient de  
10 la même manière le produit titre. Rdt : 58%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 3.31 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.28 (system AB,  $\tau$  d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.67 (s, 1H Ar), 7.53-8.03 (m, 4H Ar).

15 **3-(9-Bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 24d**

En remplaçant dans l'exemple 24b le 3-(6-bromo-7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 23b par le 3-(9-bromo-7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 23d, on obtient de  
20 la même manière le produit titre. Rdt : 70%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : d 3.31 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.30 (system AB,  $\tau$  d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.65 (s, 1H Ar), 7.57-8.02 (m, 4H Ar).

**- Couplages Palladium, sur les benzodiazépinones, de type 25.**

25

**3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-6-phényl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 25b**

Chaulfer à 115°C pendant 16 heures, sous atmosphère inerte, un mélange de 67 mg  
30 (0.162 mmole) de 3-(6-bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 24b, 39mg (0.32 mmole) d'acide benzène boronique, 63 mg (0.30 mmole) de K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, 19 mg (0.016 mmole) de tétrakis(triphénylphosphine) Pd(0) dans 1 mL de DMF. Laisser revenir à température ambiante puis diluer avec 10 volumes

d'eau puis extraire 3X100 mL d'Et<sub>2</sub>O. Sécher la phase organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrer, évaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O : 1/1). Rdt : 40%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 3.45 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.50 (system AB, ? d = 0.8, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.87-7.51 (m, 7H Ar),  
5 7.33-7.80 (m, 3H Ar).

**3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-9-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 25a**

10 En remplaçant dans l'exemple 25b le 3-(6-bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 24b par le 3-(9-iodo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 24d on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 51%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 2.44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.45 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10  
15 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.69 (s, 1H Ar), 7.41-8.27 (m, 9H Ar).

**Tert-butyl 3-[5-(cyanophényl)-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-9-yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate, 25c**

20 En remplaçant dans l'exemple 6a, la 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one 4b, par le 3-(9-iodo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 24a on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.23-4.26 (d,  
25 2H, NHCH<sub>2</sub>), 4.32 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.61 (s, 1H Ar), 7.51-7.99 (m, 4H Ar).

**Methyl (2E)-3-[5-(cyanophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-9-yl)phényl]acrylate, 25d**

30

Dans un tube scellé sous argon, dissoudre 92 mg (0.2 mmole) de 3-(9-iodo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 24a dans 0.5 ml de DMF. Ajouter 1 mg (4.4 µmole) d'acétate de palladium, 23 □l (0.25

mmole) d'acrylate de méthyle et 53  $\mu$ l (0.22 mmole) de tributylamine. Irradier au micro-ondes pendant 10 min à 200 Watts. Ajouter de l'eau, extraire à l'AcOEt, sécher sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et évaporer à sec. Purifier par chromatographie sur silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/AcOEt : 2/8). Rdt : 27%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 3.13 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.37 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.65-6.73 (m, 2H Ar), 7.51-7.99 (m, 5H Ar).

***Tert*-butyl 3-[5-(cyanophényl)-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-6-yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate, 25e**

10

En remplaçant dans l'exemple 6a, la 5-(3-bromophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one 4b, par le 3-(6-iodo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 24c on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 59%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 3.36 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.23-4.26 (d, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 4.30 (system AB, ? d = 1.0, J<sub>AB</sub> = 10 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.61 (s, 1H Ar), 7.55-8.01 (m, 4H Ar).

15

**[9-(3-aminoethynyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]benzonitrile, 25f**

20

Agiter 2 heures, sous atmosphère inerte à température ambiante, un mélange de 25 mg (0.05 mmole) de *tert*-butyl 3-[5-(cyanophényl)-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-9-yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate, 25c, (40  $\mu$ L, 0.52 mmole) d'acide trifluoroacétique et 2 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Evaporer à sec puis cristalliser le produit dans l'AcOEt / Hex. Rdt : 97%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) : d 3.29 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.17 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.26 (system AB, ? d = 0.7, J<sub>AB</sub> = 11 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.90 (s, 1H Ar), 7.66-8.07 (m, 4H Ar), 8.41 (large s, 3H, NH<sub>2</sub>).

25

30

**[6-(3-aminoethynyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]benzonitrile, 25g**

En remplaçant dans l'exemple 25f *Tert*-butyl 3-[5-(cyanophényl)-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-9-yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate, 25c, par le *Tert*-butyl 3-[5-(cyanophényl)-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-6-yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate, 25e on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 96%. RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 200 MHz) : δ 3.33 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.25 (system AB, ? d = 0.7, J<sub>AB</sub> = 11 Hz, 2H, NCH<sub>2</sub>), 6.63 (s, 1H Ar), 7.53-7.99 (m, 4H Ar), 8.52 (large s, 3H, NH<sub>2</sub>).

## 10 Synthèses des benzodiazépinones de type 29

### 4-Bromo-3,5-diméthoxyaniline 26a

Dissoudre 3.06g (20 mmoles) de 3,5-diméthoxyaniline dans 50 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Refroidir à -10°C et ajouter par petites spatules, sans que la température ne dépasse -5°C, 8.19g (20 mmoles) de 2,4,4,6-tetrabromocyclohexa-2,5-dienone. Laisser remonter à la température ambiante et agiter pendant 3h. Evaporer à sec et triturer dans l'éther. Filtrer et laver à l'éther. On obtient 3.20g (13.8 mmoles) de produit titre. Rdt : 69%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 3.74 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 3.84 (s, 6H, 2 x OCH<sub>3</sub>), 5.96 (s, 2H Ar).

### 3-(2-amino-4-méthoxybenzoyl)benzonitrile, 27a

En remplaçant dans l'exemple 2a la 3,4-diméthoxyaniline par la 3-méthoxyaniline, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 43%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 3.82 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.17 (s, 1H Ar), 6.46 (s, 2H échangeable NH<sub>2</sub>), 6.21-6.24 (d, 1H Ar), 7.54-7.59 (m, 1H Ar), 7.75-7.95 (m, 5H Ar).

### 3-(2-amino-5-méthoxybenzoyl)benzonitrile, 27b

En remplaçant dans l'exemple 2a la 3,4-diméthoxyaniline par la 4-méthoxyaniline, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 48%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : δ 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.88 (s, 2H échangeable NH<sub>2</sub>), 6.75-6.84 (m, 2H Ar), 7.05-7.11 (m, 1H Ar), 7.59-7.73 (m, 2H Ar), 7.83-7.99 (m, 2H Ar).

**3-(2-amino-6-méthoxybenzoyl)benzonitrile, 27c**

Ce produit est obtenu en même temps que la 3-(2-amino-4-méthoxybenzoyl)benzonitrile

5 **27a**. Rdt : 22%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) : d 3.49 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.05 (s, 2H échangeable  $\text{NH}_2$ ), 6.23-6.25 (d, 1H Ar), 6.38-6.42 (d, 1H Ar), 7.20-7.28 (m, 1H Ar), 7.50-7.55 (m, 2H Ar), 7.74-7.77 (m, 1H Ar), 7.90-7.96 (m, 1H Ar),.

**(2-amino-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone, 27d**

10

En remplaçant dans l'exemple 2a l'isophthalonitrile par le benzonitrile, et la 3,4-diméthoxyaniline par la 3-méthoxyaniline, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 68%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) : d 3.82 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.15-6.19 (m, 2H Ar), 6.36 (s, 2H échangeable  $\text{NH}_2$ ), 7.38-7.50 (m, 4H Ar), 7.57-7.62 (m, 2H Ar).

15

**(2-amino-6-méthoxyphényl)(phényl)méthanone, 27e**

Ce produit est obtenu en même temps que la (2-amino-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone 27d, Rdt : 16%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) : d 3.53 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.61 (s, 2H échangeable  $\text{NH}_2$ ), 6.27-6.30 (d, 1H Ar), 6.37-6.40 (d, 1H Ar), 7.16-7.22 (t, 1H Ar), 7.38-7.43 (m, 2H Ar), 7.49-7.53 (m, 1H Ar), 7.74-7.77 (m, 2H Ar).

20

**(2-amino-3-bromo-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone, 27f**

25

Ajouter gouttes à gouttes et à 0°C à une solution de 900mg (3,5 mmole) de 2-amino-4,5-diméthoxybenzophénone 2c dans 60 ml de DMSO, 15g d'HBr à 40% en poids dans l'eau. Chauffer à 60°C pendant 24h. Ajouter 400 ml d' $\text{H}_2\text{O}$  et extraire avec 4 X 200 ml d'AcOEt ; sécher sur  $\text{MgSO}_4$ , évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 1 / Hex 4). Rdt : 65%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) : d 3,67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,97 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6,59 (s, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 7,06 (s, 1H Ar), 7,47-7,65 (m, 5H Ar). Masse :  $(\text{M} + \text{H})^+ = 335,98 + 337,98$ .

30

**3-(2-amino-4,6-diméthoxybenzoyl)benzonitrile 27g**

En remplaçant dans l'exemple 2a, la 3,4-diméthoxyaniline par la 3,5-diméthoxyaniline, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 55%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  
5 d 3.39 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.87(s, 1H Ar), 6.08 (s, 1H Ar), 6.36 (s, 2H échangeable NH<sub>2</sub>), 7.61-7.97 (m, 4H Ar).

**3-(6-amino-3-bromo-2,4-diméthoxybenzoyl)benzonitrile 27h**

10 En remplaçant dans l'exemple 2a la 3,4-diméthoxyaniline par la 4-bromo-3,5-diméthoxyaniline 26a, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 59%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) : d 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.97 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.89(s, 1H Ar), 6.09 (s, 2H échangeable NH<sub>2</sub>), 7.51-7.96 (m, 4H Ar).

**15 3-(8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 28a**

Chauffer à reflux pendant 36 h et sous atmosphère inerte un mélange de 3-(2-amino-4-méthoxybenzoyl)benzonitrile 27a (4g, 15.9 mmole), de glycinate d'éthyle.HCl (4 g, 28.6 mmol), et 40 ml de pyridine anhydre. Ajouter deux fractions 2 g (14.3 mmol) de  
20 glycinate d'éthyle.HCl, toutes les dix heures. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Verser 200 ml d'eau. Extraire par 3 fois 200 ml de dichlorométhane. Sécher les fractions organiques sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> Purifier par chromatographie (AcOEt). Recristalliser dans EtOH/EtO<sub>2</sub>. On obtient de produit titre sous forme de cristaux incolores. Rdt : 18%. RMN-<sup>1</sup>H CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz): d 3.90 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,35 (s 2H, CH<sub>2</sub>), 6,65 (m, 1H Ar), 6.73-6.77 (m, 1H Ar), 7.15-7.18 (d, 1H Ar), 7.48-7.54 (t, 1H Ar), 7.72-7.75 (m, 1H Ar), 7.80-7.84 (m, 1H Ar), 7.86 (m, 1H Ar), 9,08 (s, 1H échangeable, -NH).

**30 3-(6-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 28b**

En remplaçant dans l'exemple 28a le 3-(2-amino-4-méthoxybenzoyl)benzonitrile 27a par le 3-(2-amino-6-méthoxybenzoyl)benzonitrile 27c, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 12%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : d 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.37

(system AB,  $\Delta d = 0.87$ ,  $J_{AB} = 11$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.73-6.80 (t, 2H Ar), 7.42-7.53 (m, 2H Ar), 7.64-7.68 (m, 1H Ar), 7.72-7.75 (m, 2H Ar), 8.42 (s, 1H échangeable, -NH).

**3-(7-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 28c**

5

En remplaçant dans l'exemple 28a le 3-(2-amino-4-méthoxybenzoyl)benzonitrile 27a par le 3-(2-amino-5-méthoxybenzoyl)benzonitrile 27b, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 35%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) :  $\delta$  3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.70 (s, 1H Ar), 7.12-7.13 (m, 1H Ar), 7.50-7.55 (t, 1H Ar), 7.73-7.76 (m, 1H Ar), 7.84-7.87 (m, 1H Ar), 7.92 (s, 1H Ar), 8.51 (s, 1H échangeable, -NH).

10

**6-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 28d**

En remplaçant dans l'exemple 28a le 3-(2-amino-4-méthoxybenzoyl)benzonitrile 27a par le (2-amino-6-méthoxyphényl)(phényl)méthanone 27e, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 68%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) :  $\delta$  3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.34 (system AB,  $\Delta d = 0.85$ ,  $J_{AB} = 11$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.69-6.80 (m, 2H Ar), 7.26-7.48 (m, 6H Ar), 8.76 (s, 1H échangeable, -NH).

15

**7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 28e**

20

En remplaçant dans l'exemple 28a le 3-(2-amino-4-méthoxybenzoyl)benzonitrile 27a par le (2-amino-4-méthoxyphényl)(phényl)méthanone 27d, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 32%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 200 MHz) :  $\delta$  3.72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.78 (s, 1H Ar), 7.08 (m, 2H Ar), 7.33-7.48 (m, 3H Ar), 7.55-7.60 (m, 2H Ar), 8.86 (s, 1H échangeable, -NH).

25

**9-bromo-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 28f**

30

En remplaçant dans l'exemple 28a le 3-(2-amino-4-méthoxybenzoyl)benzonitrile 27a, par la (2-amino-3-bromo-4,5-diméthoxyphényl)(phényl)méthanone 27f, et le glycinate d'éthyl par le glycinate de méthyl on obtient de la même manière le produit titre. Rdt :

40%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) : d 3,74 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3,98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,32 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6,78 (s, 1H Ar), 7,41-7,67 (m, 6H, 1NH + 5H Ar). Masse :  $(\text{M}+\text{H})^+ = 375,05 + 377,03$ .

5    **3-(6,8-Dimethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)benzonitrile, 28g**

En remplaçant dans l'exemple 3a le 3-(2-amino-4,5-diméthoxybenzoyl)benzonitrile 2a par le 3-(2-amino-4,6-diméthoxybenzoyl)benzonitrile 27g, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 42%.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO, 300MHz) : d 3.46 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.18 (system AB, ? d = 0.6,  $J_{\text{AB}} = 10$  Hz, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 6.45 (s, 1H, 1H Ar), 6.49 (s, 1H Ar), 7.58-7.89 (m, 4H Ar), 10.44 (s, 1H, NH).

15

**3-(7-Bromo-6,8-dimethoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)benzonitrile, 28h**

En remplaçant dans l'exemple 3a le 3-(2-amino-4,5-diméthoxybenzoyl)benzonitrile 2a par le 3-(6-amino-3-bromo-2,4-diméthoxybenzoyl)benzonitrile 27h, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 24%.  $^1\text{H}$ -RMN (DMSO, 200MHz) : d 3.32 (s, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 3.61 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.98 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 6.41 (s, 1H, 1H Ar), 7.49-8.16 (m, 4H Ar), 9.80 (s, 1H, NH).

20

**3-(8-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 29a**

25    En remplaçant dans l'exemple 4k le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 3a par le 3-(8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile 28a, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 57%. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz) : d 3.40 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 3.91 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.30 (system AB, ? d = 1.00  $J_{\text{AB}} = 16$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 6.74-6.84 (m, 2H Ar), 7.13-7.18 (d, 1H Ar), 7.48-7.53 (t, 1H Ar), 7.70-7.74 (d, 1H Ar), 7.88 (m, 2H Ar).

30

**3-(6,8-Dimethoxy-1-methyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-5-yl)benzonitrile, 29b**

En remplaçant dans l'exemple 4a le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 3a par la 3-(6,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 28g, on obtient de la même manière le produit titre.

5 Rdt : 77%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 3.38 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.35 (system AB,  $J_{AB} = 15$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.34 (s, 1H Ar), 6.47 (s, 1H Ar), 7.44-7.86 (m, 1H Ar).

10 **3-(7-Bromo-6,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 29c**

En remplaçant dans l'exemple 4a le 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile 3a par la 3-(7-bromo-6,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 28h, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 20%. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz) : δ 3.29 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.49 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.94 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.37 (s large, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.25 (s, 1H Ar), 7.44-7.75 (m, 4H Ar).

**Voie d'accès aux phényles méta carboxamides substitués de type 36.**

20

**Acide 3-(2-amino-4-hydroxy-5-méthoxybenzoyl)benzoïque, 32a**

25 Chauffer à 140°C pendant la nuit un mélange de 1,5g (2-amino 3,4-diméthoxybenzoyl)benzonitrile 2a (5,31 mmoles), 3,13g de KOH (55,8 mmoles) dans 25 ml d'éthylène glycol. Ajouter 150 ml d'H<sub>2</sub>O glace et ajouter HCl 0,1 N jusqu'à obtenir un PH de 3-4 ; extraire avec 4 X 150 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt). Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6,31 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,57-8,34 (m, 4H Ar). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 288,07.

30

**Acide 3-(7-méthoxy-8-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzoïque, 33a**

Chauder à reflux pendant 36 h et sous atmosphère inerte un mélange de 300mg (1 mmole) d'acide 3-(2-amino-4-hydroxy-5-méthoxybenzoyl)benzoïque 32a, 150mg (2 mmoles) de glycinate d'éthyle.HCl, et 5 ml de pyridine anhydre. Ajouter quatre fractions de 100mg (0,79 mmole) de glycinate d'éthyle.HCl, toutes les six heures. Laisser revenir à température ambiante. Evaporer à sec. Verser 100 ml d'eau glace, filter puis rincer à l'H<sub>2</sub>O froide, à l'EtOH puis à l'Et<sub>2</sub>O, sécher ; Rdt : 45%. Le produit est utilisé sans autre purification dans la réaction suivante

10

**Benzoate de 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)méthyl, 34a**

Ajouter, à 0°C et sous atmosphère inerte, à une solution de 1 g (3,2 mmoles) d'acide 3-(7-méthoxy-8-hydroxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) benzoïque 33a dans 10 ml de DMF, 390mg (9,6 mmoles) de NaH à 60% dans l'huile. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 1h. Ajouter goutte à goutte à 0°C, 600 µl d'iodométhane. Laisser sous agitation à température ambiante pendant la nuit. Ajouter 200 ml d'H<sub>2</sub>O et extraire avec 3 X 200 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt puis AcOEt 5 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4 / EtOH 1). Rdt : 50%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,42 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,93 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,33 (système AB, J<sub>AB</sub> = 8,3, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,65 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,49-8,27 (m, 4H Ar). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 369,1.

25

**Acide 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) benzoïque, 35a**

Ajouter à 0°C à une solution de 1,8g de benzoate de 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)méthyl 34a (4,8 mmoles) dans 75ml de MeOH et 25 ml d'H<sub>2</sub>O, 300mg de pastille de KOH. Chauder la solution à 60°C pendant 1h. Evaporer le MeOH, ajouter 100ml d'H<sub>2</sub>O glace puis acidifier la solution à PH = 2-3 en additionnant HCl 1N goutte à goutte. Extraire avec 4 X 150 ml d'AcOEt, sécher sur

30

MgSO<sub>4</sub>, évaporer l'AcOEt. Rdt : 50%.. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : d 3,44 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,37 (système AB, ? d = 1,07, J<sub>AB</sub> = 10,9, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,66 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,50-8,39 (m, 4H Ar). Masse : (M + H)<sup>+</sup> = 369,1.

5

**3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)N-isopropylbenzamide, 36a**

Ajouter à une solution de 100mg d'acide 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzoïque 35a (0,28 mmole) et de 17mg d'isopropylamine (0,29 mmole) dans 4 ml de DMF, 117mg de N-methylmorpholine (1,17 mmoles) suivi de 192mg de BOP (0,43 mmole). Laisser sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Ajouter 100 ml d'H<sub>2</sub>O et extraire avec 3 X 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 3 / Hex 1 puis AcOEt). Rdt : 75%. <sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300MHz) : d 1,27 (d, J<sub>12</sub> = 6,5, 6H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,40 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,72 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,98 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,10 (m, J<sub>21</sub> = 6,5, J<sub>23</sub> = 7,2, 1H, CH), 4,32 (système AB, ? d = 0,99, J<sub>AB</sub> = 10,3, 2H, CH<sub>2</sub>), 6,20 (d, J<sub>32</sub> = 7,2, 1H échangeable, iprNH), 6,63 (s, 1H Ar), 6,78 (s, 1H Ar), 7,42-8,08 (m, 4H Ar). Masse : (M+H)<sup>+</sup> = 396,16.

20

**N-benzyl-3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) benzamide, 36b**

En remplaçant dans l'exemple 36a l'isopropylamine par la benzylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 80%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : d 3,35 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,23 (système AB, ? d = 0,97, J<sub>AB</sub> = 10,3, 2H, CH<sub>2</sub>), 4,60 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 6,60 (s, 1H Ar), 6,76 (s, 1H Ar), 7,15 (m, 1H échangeable, BnNH), 7,27-8,12 (m, 9H Ar). Masse : (M+H)<sup>+</sup> = 444,20.

30

**N-(6-amino-6-oxohexyl)-3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) benzamide, 36c**

- Ajouter à une solution de 100mg d'acide 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzoïque 35a (0,28 mmole) et de 48mg de chlorhydrate de 5-aminopentylcarboxamide (0,29 mmole) dans 4 ml de DMF, 30mg de triéthylamine, 117mg de N-methylmorpholine (1,17 mmoles) suivi de 192mg de BOP (0,43 mmole).
- 5 Laisser sous agitation à température ambiante pendant une nuit. Ajouter 100 ml d'H<sub>2</sub>O et extraire avec 3 X 100 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et purifier par chromatographie sur silice (AcOEt 5 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4 / EtOH 1). Rdt : 75%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) : δ 1,66-1,73 (m, 6H, (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>), 2,28 (m, 2H, COCH<sub>2</sub>), 3,4463,51 (m, 5H, NHCH<sub>2</sub> + NCH<sub>3</sub>), 3,77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,02 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,33 (système AB, ? δ =
- 10 0,97, J<sub>AB</sub> = 10,5, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,70 (slarge, 2H échangeable, CONH<sub>2</sub>), 6,69 (m, 2H, CONH + 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,45-8,20 (m, 4H Ar). Masse : (M+H)<sup>+</sup> = 467,2.

**3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) N, N-diméthylbenzamide 36d**

15

- En remplaçant dans l'exemple 36a l'isopropylamine par la diméthylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 90%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 3,01 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,13 (s, 3H, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3,43 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3,77-3,85 (m, 4H, 1HCH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,82 (m, 1HCH<sub>2</sub>), 6,70 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,46-
- 20 7,77 (m, 4H Ar). Masse : (M+H)<sup>+</sup> = 382,20.

**5-{3-[(4-benzylpypérazin-1-yl)carbonyl]phényl}7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-2-one, 36e**

- 25 En remplaçant dans l'exemple 36a, l'isopropylamine par la N-benzylpypérazine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 70%. <sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) : δ 2,43-2,71 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>pyp), 3,43-3,57 (m, 9H, PhCH<sub>2</sub> + 2CH<sub>2</sub>pyp + NCH<sub>3</sub>), 3,77-3,85 (m, 4H, 1HCH<sub>2</sub> + OCH<sub>3</sub>), 4,01 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,83 (m, 1HCH<sub>2</sub>), 6,70 (s, 1H Ar), 6,81 (s, 1H Ar), 7,30-7,77 (m, 9H Ar). Masse : (M+H)<sup>+</sup> = 513,20.

30

**3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) N-(3-phénylpropyl)benzamide, 36f**

En remplaçant dans l'exemple 36a l'isopropylamine par la 3-phénylpropylamine, on obtient de la même manière le produit titre. Rdt : 95%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  1,97-2,04 (m, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 2,72-2,80 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3,44-3,53 (m, 5H,  $\text{NHCH}_2 + \text{NCH}_3$ ), 3,76-3,86 (m, 4H,  $1\text{HCH}_2 + \text{OCH}_3$ ), 4,01 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,83 (m,  $1\text{HCH}_2$ ), 6,28 (s, 1H échangeable, CONH), 6,66 (s, 1H Ar), 6,82 (s, 1H Ar), 7,26-8,06 (m, 4H Ar). Masse :  $(\text{M}+\text{H})^+ = 472,20$ .

#### - Synthèses des boroniques non commerciaux 37

##### 10 2-hydroxy-5-iodobenzonitrile, 37a

Ajouter à une solution de 2g de 2-hydroxybenzonitrile (16,8 mmol) dans 50 ml d'acétonitrile, sous atmosphère inerte et à  $-20^\circ\text{C}$ , 1,65 ml d'acide trifluorométhane sulfonique suivi de 4,5g de N-iodosuccinimide (20,2 mmol) par petite portion. Laisser sous agitation à température ambiante pendant 12h. Ajouter 200 ml d' $\text{H}_2\text{O}$  et extraire avec 3 X 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; sécher sur  $\text{MgSO}_4$ , évaporer le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et purifier par chromatographie sur silice ( $\text{AcOEt}$  1 / Hex 4). Rdt : 85%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 200MHz) :  $\delta$  6,78 (m, 1H Ar), 7,70-7,79 (m, 2H Ar), 8,17 (m, 1H échangeable, OH).

##### 20 5-iodo-2-[(4-méthoxybenzyl)oxy]benzonitrile, 37b

Laisser sous agitation à température ambiante et sous atmosphère inerte un mélange de 2g de 2-hydroxy-5-iodobenzonitrile 37a (8,16 mmol), 4,5g de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (32,64 mmol), 295mg d'iodure de tétra *n*butyl ammonium (0,8 mmol), 1,4g de chlorure de 4-méthoxybenzyl (8,98 mmol) dans 75 ml d'acétone anhydre pendant 12h. Evaporer l'acétone, Ajouter 150 ml d' $\text{H}_2\text{O}$  et extraire avec 3 X 150 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; sécher sur  $\text{MgSO}_4$ , évaporer le  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Triturer avec 20 ml d' $\text{AcOEt}$ , filtrer, rincer avec un minimum d' $\text{AcOEt}$ , sécher. Rdt : 75%.  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 300MHz) :  $\delta$  3,81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5,13 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 6,79 (m, 1H Ar), 6,92 (m, 2HBn), 7,35 (m, 2HBn), 7,72-7,82 (m, 2H Ar).

##### Acide-3-cyano-4-[(4-méthoxybenzyl)oxy]phénylboronique, 37c

Ajouter par cannulation à -78°C et sous atmosphère inerte à une solution de 300mg de 5-iodo-2-[(4-méthoxybenzyl)oxy]benzonitrile **37b** (0,82 mmole) dans 10 ml de THF anhydre, 1 ml de *ter*BuLi 1,7M dans le pentane refroidi à -78°C . Laisser sous agitation 30min puis ajouter par cannulation une solution de 930 µl de triméthylborate dans 10 ml de THF anhydre refroidi à -78°C . Laisser revenir la solution à température ambiante pendant la nuit. Ajouter 50 ml d'H<sub>2</sub>O glace et extraire avec 4 X 50 ml d'AcOEt ; sécher sur MgSO<sub>4</sub>, évaporer l'AcOEt et purifier par chromatographie flash sur silice (AcOEt puis AcOEt 5 / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 4 / EtOH 1). Rdt : 65%.

10

## **EXEMPLE 2 : ACTIVITE PHARMACOLOGIQUE: INHIBITION DES PHOSPHODIESTERASES.**

### **2.1. Isolement des phosphodiesterases du muscle lisse**

15

Un segment de 3 g de média d'aorte bovine fragmenté à l'aide de ciseaux a été homogénéisé à l'aide d'un ultra-turrax puis d'un potter verre-verre dans 7 volumes/poids de tampon A contenant un cocktail d'inhibiteurs de protéases (20 mM Tris-HCl, 0,25 M saccharose, 2mM acétate de Mg, 1mM dithiothreitol, 5mM EGTA, 2000 U/ml aprotinine, 10 mg/l leupeptine et 10 mg/l d'inhibiteur trypsique de soja). L'homogénat a été centrifugé pendant 1h à 105000 g. Le surnageant a été déposé sur une colonne de DEAE-Sephacel (15 X 1,6 cm), pré-équilibrée avec le tampon B (tampon A dépourvu de saccharose, d'EGTA et d'inhibiteurs de protéases). La colonne a été lavée jusqu'à ce qu'aucune absorption ne puisse être détectée à 280 nm, puis éluée avec un gradient linéaire en NaCl (0-0,5M) dans le tampon B. Des fractions de 3ml ont été recueillies et les activités enzymatiques ont été déterminées suivant les conditions décrites ci-dessous pour localiser les différentes PDE1, PDE3, PDE4 et PDE5 qui ont été aliquotées et congelées à -80°C (Lugnier et col., Biochem. Pharmacol., 35 (1986) 1746-1751). La PDE2 a été préparée selon les mêmes techniques à partir des cellules endothéliales bovines (Lugnier et Schini, Biochem. Pharmacol. 1990, 39 ; 75-84).

30

### **2.2. Protocole de mesure des Activités phosphodiésterasiques**

L'activité de la phosphodiesterase des nucléotides cycliques a été déterminée à l'aide d'une méthode radioenzymatique en utilisant de l'AMP ou du GMP cyclique tritié (1  $\mu$ M) comme substrat (Lugnier et col., 1986). L'adénosine ou le guanosine monophosphate tritié formé par hydrolyse du nucléotide cyclique marqué a été, dans une  
5 seconde incubation avec une nucléotidase en excès, transformé en adénosine ou guanosine tritié. Le nucléoside formé a été séparé des nucléotides par chromatographie sur une résine échangeuse d'anions. La radioactivité du nucléoside a été déterminée par scintillation liquide. Les incubations enzymatiques ont été effectuées dans les conditions où il n'y a pas plus de 15% d'hydrolyse du substrat, chaque point étant en fait en double.

10

#### 2.2.1. Détermination de l'inhibition de la PDE2.

La concentration en substance nécessaire pour inhiber 50% l'activité enzymatique ( $CI_{50}$ ), et ceci en présence de 1  $\mu$ M d'AMP cyclique, a été déterminée par régression non  
15 linéaire à partir des valeurs expérimentales de vitesse d'hydrolyse (Prism, GraphPad).

#### 2.2.2. Sélectivité

Une évaluation de l'activité des composés a été effectuée sur d'autres isoformes de  
20 phosphodiesterases, notamment la PDE1 du muscle lisse vasculaire à l'état basal ou activé par la calmoduline, la PDE3, la PDE4 et la PDE5 du muscle lisse vasculaire.

Les résultats obtenus sont présentés dans les Tableaux 1 et 2 ci-après, où les %  
25 représentent le % d'inhibition de l'activité enzymatique produit par 10  $\mu$ moles de la molécule testée.

**Tableau 1**

Composés de formule (I)

<u>Produits</u>	<b>PDE2 <math>CI_{50}</math> (<math>\mu M</math>) ou pourcentage d'inhibition à <math>10\mu M</math></b>	<u>Produits</u>	<b>PDE2 <math>CI_{50}</math> (<math>\mu M</math>) ou pourcentage d'inhibition à <math>10\mu M</math></b>
3a	22	6j	0.71
3d	22%	6k	69.7%
4a	6.7	6l	77.5%
4c	35.3%	6m	82.3%
4d	47.6%	6n	84.6%
4e	13.9%	6o	79.3%
4f	17.1%		
4g	14.3%	7b	5.5
4h	16%	7c	41%
4i	15.7%	7d	33,8%
4j	5.6%	8a	9
4k	75.9%	8b	27.2%
4l	72.1%	9a	85%
4m	1.5	9b	91,4%
4n	3.7		
4p	1.8		
4q	32%		
4r	34%	10d	5.5%
4s	14%	11a	43%
5a	1.5	11b	69.3%
5b	2.1	12a	16%
5c	53.3%		
5d	19.2%	17b	1.5
5e	6.6	17c	6.1
5f	12.6	17d	
5g	24.6	17e	6.7
5h	0%	17f	4.7
5i	0%		
5j	4.5	17h	9.2%
5k	67.8%	17i	40%
5l	14	17j	7.0
5m	5.9%	17k	3.7
5n		17l	5.0
5o		17m	4.8
6a	8.4	17n	38%
6b	1.06	17o	7.8
6c	4.3	22b	3.8%

<u>Produits</u>	<b>PDE2 <math>CI_{50}</math> (<math>\mu M</math>) ou pourcentage d'inhibition à <math>10\mu M</math></b>	<u>Produits</u>	<b>PDE2 <math>CI_{50}</math> (<math>\mu M</math>) ou pourcentage d'inhibition à <math>10\mu M</math></b>
6d	2.4	23b	20.1%
6e	0.36	23d	
6h		24b	3.3
6i	5.6	25a	0%
25b	22.9%	28h	
25c	3.4	29a	35
25d	2.4%	29b	
25e	5.0	29c	
25f	0%	34a	2.6
25g	14.5%	35a	26%
28a	52.5%=65	36a	75.9%
28b	34.5%=88	36b	3.1
28c	46.5%	36c	46%
28d	4.7%	36d	17%
28e	8.8%	36e	27%
28f	13.5%	36f	2.8
28g			

**Tableau 2**

Sélectivité

5

<b>produits</b>	<b><math>CI_{50}</math> (<math>\mu M</math>) ou pourcentage D'inhibition à <math>10\mu M</math></b>				
	<b>PDE1</b>	<b>PDE2</b>	<b>PDE3</b>	<b>PDE4</b>	<b>PDE5</b>
4m		1.5			
4p	25%	1.8	58%	19%	26%
5a	13.2%	1.5	5%	16.2%	17.6%
5b			2.1		21.6%
6b		1.06			
6d		2.4		55.7%	
6e		0.36			
6j		0.71	5	2.8	
6m		82.3%		37.3%	
6n		84.6%		58.7%	
7a		3.13		6.52	
9b		91.4%			
17b	10%	1.5	36%	8%	14%

L'ensemble des composés testés montre une forte activité inhibitrice de PDE2.

- 5 Les molécules préférées selon l'invention présentent un excellent profil de puissance et de sélectivité vis-à-vis de la phosphodiesterase 2, dans la mesure où ces composés inhibent de manière plus faible les autres PDE, notamment la PDE3.

### EXEMPLE 3 : TESTS COMPORTEMENTAUX

- 10 Le composé 5a a été testé dans différents tests comportementaux.

#### 3.1 Test du labyrinthe en croix surélevé (elevated plus maze)

- Ce test a été validé chez le rat par Pellow en 1986 et chez la souris en 1987 par Lister. Ce test est basé sur la peur de l'espace, ainsi les bras ouverts à l'espace soumises  
15 aux animaux représentent un stimulus d'anxiété ; au contraire les bras fermés représentent la sécurité. En enregistrant la fréquence de chaque bras, ce test permet d'évaluer l'effet anxiolytique d'une molécule en comparaison avec un composé de référence tel que la buspirone.

- 20 Les sujets sont des souris Balb/c ou Swiss de 10-11 semaines. De manière aléatoire, différents groupes de souris sont constitués, un groupe contrôle (traité avec le véhicule) et d'autres groupes traités par des composés.

- L'appareil est un labyrinthe en PVC recouvert par un Plexiglas et divisé en quatre bras  
25 égaux exploratoires (45 X 10 cm), qui sont tous interconnectés par une petite plateforme (10 X 10 cm). L'appareil est placé à 66cm au dessus du sol. Les deux bras sont ouverts et les deux autres sont fermés avec une paroi (hauteur : 30 cm).

- Après l'administration, la souris est placée sur la plateforme opposée au bras fermé. Le  
30 nombre d'entrées et le temps passé dans chaque bras ouvert sont enregistrés pendant une période de 8 minutes.

Le traitement est administré 1 heure avant le test. Les composés sont administrés per os à différentes doses. Les résultats sont donnés aux figures 8 et 9.  $N=10$  ; \*\*\*  $p < 0,005$  et \*\*\*\*  $p < 0,001$  (versus contrôle ; test de Dunnett).

5 Ainsi, une différence significative entre les groupes a été observée, notamment pour le pourcentage de temps passé dans les bras ouverts. Les souris traitées avec le composé de l'exemple 5a ont passé plus de temps dans les bras ouverts et ceci à toutes les doses testées.

### 3.2 Test de Porsolt (ou test de la nage forcée, swim test en anglais)

10 Ce test de la nage forcée est basé sur l'induction d'un comportement alternatif chez les rongeurs soumis à un stress aigu. Dans ce modèle, le rat ou la souris placé dans un cylindre rempli d'eau adopte un état particulier d'immobilité. Le début de cette immobilité est retardé par des médicaments anti-dépresseurs, administrés de façon aiguë et répétée.

15 Les rats Wistar ou les souris Swiss sont utilisés. Les animaux après avoir été isolés pendant une semaine avec un cycle clair/obscur inversé, sont placés dans les cylindres remplis d'eau pendant 6 minutes.

La période totale d'immobilité est enregistrée pendant les dernières 4 minutes.

20 Le traitement est administré 20 minutes avant le test. Pour 3 doses, 4 groupes d'animaux sont nécessaires : un groupe contrôle traité avec le véhicule et les autres pour les différentes doses.

25 Les résultats sont donnés aux figures 10 et 11. Deux paramètres ont été enregistrés : le début de l'immobilité et la durée de l'immobilité.  $N=10$  ; \*\*\*  $p < 0,005$  (test de Dunnett).

30 Les analyses statistiques ont révélé une différence significative entre les groupes pour la durée totale d'immobilité ( $p = 0,007$ ). Les souris traitées avec le composé de l'exemple 5a à 3 et à 30 mg/kg ont montré une durée plus faible d'immobilité que les groupes contrôle et de l'ex. 5a à 0,3 mg/kg.

### 3.3 Test clair/obscur (light/dark test en anglais)

Ce test de choix du clair/obscur est basé sur la tendance naturelle des rongeurs à préférer un environnement obscur et permet ainsi d'évaluer les réponses émotionnelles des animaux dans une situation de lumière intense. Cette procédure est adéquate pour révéler l'état d'anxiété qui est évoqué par des stimuli d'anxiété (équipe de Lister en 1990).

- 5 Les souris confrontées à cet appareil, même si elles montrent une préférence pour le compartiment obscur, montrent également quelques incursions dans celui éclairé. Cette procédure a été validée par Misslin et al. en 1990 qui ont démontré que les propriétés anxiolytiques et anxiogènes de différentes substances agissent sur le système serotoninergique ou le complexe récepteur GABA-benzodiazépines.

10

Des souris Balb/c ou Swiss de 10-11 semaines sont utilisées. De manière aléatoire, différents groupes de souris sont constitués, un groupe contrôle (traité avec le véhicule) et d'autres groupes traités par des composés.

- 15 L'appareil consiste en deux boîtes PVC (20 X 20 X 14 cm) recouvertes de Plexiglas. Une de ces boîtes est obscure. Une lumière d'une ampoule de 100W est placée 15 cm au dessus de l'autre boîte et produit ainsi la seule lumière de la pièce (d'environ 4400 Lux). Un tunnel opaque en plastique sépare la boîte obscure de celle éclairée.

- 20 Les animaux sont placés dans la boîte éclairée, avec la tête dirigée vers le tunnel. La durée passée dans la boîte éclairée et le nombre d'entrées dans la boîte éclairée sont enregistrés pendant 5 minutes après la première entrée de l'animal dans la boîte obscure. Le composé ou le contrôle est administré per os 1 heure avant le test.

- 25 Les résultats sont donnés aux figures 12 et 13. N = 10 ; \*\*  $p < 0,01$  ; \*\*\*\*  $p < 0,001$  (test de Dunnett versus contrôle).

- Une différence significative a été constatée entre les groupes testés pour le temps passé dans la boîte éclairée ( $p < 0,001$ ). Les souris traitées avec le composé de l'exemple 5a à 0,3 ; 3 et 30 mg/kg ont passé un temps significativement plus long dans la boîte éclairée  
30 en comparaison aux souris contrôle ( $p < 0,01$ , contrôle versus test de Dunnett).

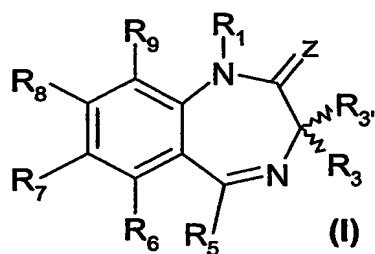
L'ensemble de ces résultats confirme l'effet anxiolytique et anti-dépresseur des composés selon l'invention et en particulier du composé de l'exemple 5a, notamment aux doses testées.

**REVENDICATIONS**

1. Utilisation d'au moins un inhibiteur de phosphodiesterase 2 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de pathologies liées au système nerveux (central et périphérique), en particulier central.  
5
2. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que les pathologies sont dues à une dérégulation de la fonction d'un des neurotransmetteurs ou un déficit de libération d'un des neurotransmetteurs, en particulier de la dopamine,  
10
3. Utilisation selon l'une des revendications précédentes, caractérisée en ce que les pathologies sont choisies parmi la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, le désordre bipolaire, les troubles de défaut d'attention, les troubles du sommeil, les troubles obsessionnelles compulsifs, la fibromyalgie, syndrome de Tourette,  
15 pharmacodépendance, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, l'obésité et la démence des corps de Lewy.
4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les pathologies impliquent  
20 le système nerveux périphérique et les organes périphériques, en particulier les pathologies de type natriurie réduite, insuffisance rénale aiguë, dysfonctionnement du foie, insuffisance hépatique aiguë, notamment dûs à l'âge.
5. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les pathologies sont dues  
25 ou impliquent des dysfonctionnements de la libération de la prolactine, en particulier choisies parmi le syndrome de la jambe sans repos, les désordres rhumatismaux, allergiques et autoinflammatoires, plus particulièrement choisis parmi arthrite rhumatoïde, rhinite ou asthme.
6. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que les pathologies sont  
30 choisies parmi l'anxiété, la dépression et la schizophrénie.

7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que les inhibiteurs de PDE2 sont choisis parmi des composés dérivés de 1,4-benzodiazépine.

5 8. Composés de formule générale (I) :



dans laquelle :

10 . Z représente un atome d'oxygène, de soufre ou un radical NR<sub>2</sub>,

. R<sub>1</sub> est l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle,

15 . R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, un groupe (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle ou (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle,

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> pouvant éventuellement former ensemble une chaîne hydrocarbonée linéaire ou ramifiée ayant de 2 à 6 atomes de carbone, comportant éventuellement une autre ou  
20 plusieurs autres doubles liaisons et/ou éventuellement interrompue par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote,

. R<sub>3</sub> et R<sub>3'</sub>, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) alkyle, (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>) alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle ou un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à  
25 3 hétéroatomes, un groupe NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN, NR'R'', SR', OR', COOR', CONR'R'' ou NHCOR'R'', R' et R'', indépendamment l'un de l'autre, étant choisis parmi l'atome

d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) aryle, et un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes ;

5 . R<sub>5</sub> représente un groupe phényle au moins substitué en position 3, un groupe naphthyle, un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-C<sub>18</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, choisi parmi le radical pyridyle, isoquinolyle, quinolyle et piperazinyle, avec les conditions que lorsque R<sub>5</sub> est un groupe naphthyle substitué en position 6, ce dernier n'est alors pas lié au reste de la molécule en position 2, ou lorsque R<sub>5</sub> est un groupement pyridyle, il n'est alors pas lié au reste de la molécule en position 4, ou lorsque R<sub>5</sub> est un groupement  
10 tetrahydro 1,2,3,4-isoquinolyle, il n'est alors pas lié au reste de la molécule en position 2,

lorsque R<sub>5</sub> représente un groupe phényle au moins substitué en position 3, ledit substituant étant choisi parmi : un radical alkyle, halogénoalkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle, aryle, hétérocycle, hétérocycloalkyle, un groupe OH, =O, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>,  
15 CN, CF<sub>3</sub>, COR', COOR', (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (di)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, NHCOR', CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant, CHO, CONH<sub>2</sub>, phényle éventuellement substitué, notamment par un radical acétyle, par un atome d'halogène (Cl), par un groupe CONH<sub>2</sub> ou par un groupe CN, prop-1-ynyl éventuellement substitué, notamment par un radical benzyloxy ou tert-butyl carbamate, hex-1-ynyl éventuellement  
20 substitué, notamment par un groupe CN ou NH<sub>2</sub>, pentyle éventuellement substitué, notamment par un groupe CONH<sub>2</sub>, hexyl, pipéridinyle éventuellement substitué, notamment par un radical prop-1-ynyle, benzylaminométhyl, acétamide (CH<sub>3</sub>CONH), aminométhyl, NH<sub>2</sub>CS-, 4-phényl-1, 3-thiazol-2-yl, -CONHBenzyl, -COOethyl, -CONHiPropyl, -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONH<sub>2</sub> (n représentant un entier de 1 à 6), -  
25 CONR'R'', avec R' et R'', identiques ou différents, représentant un radical alkyle de C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> ou un atome d'hydrogène, -(4-benzylpypérazin-1-yl)carbonyl, -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phényl (n représentant un entier de 1 à 6), imidazolyle, pipérazinyle éventuellement substitué, notamment par un radical phényle,

30 . R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène et un groupe OR<sub>10</sub>, dans lequel R<sub>10</sub> représente un atome d'hydrogène, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) aryle, ou un hétérocycle en (C<sub>5</sub>-

C<sub>12</sub>), aromatique ou non, comportant 1 à 3 hétéroatomes, au moins un des groupements R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentant un groupe OR<sub>10</sub> tel que défini ci-dessus,

5 . R<sub>6</sub> et R<sub>9</sub>, indépendamment l'un de l'autre, sont choisis parmi l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, un groupe aryle, aralkyle, hétérocycle, hétérocycloalkyle et un groupe OR<sub>10</sub>, R<sub>10</sub> étant tel que défini ci-avant,

10 le groupe alkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle, aryle, phényle, naphtyle, hétérocycle, hétérocycloalkyle ou la chaîne hydrocarbonée définie ci-dessus étant éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants, identiques ou différents, choisis de préférence parmi un atome d'halogène, un radical alkyle, halogénoalkyle, cycloalkyle, alkényle, alkynyle, aralkyle, aryle, hétérocycle, hétérocycloalkyle, un  
15 groupe OH, =O, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN, CF<sub>3</sub>, COR', COOR', (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkoxy, (di)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkylamino, NHCOR' et CONR'R'', dans lesquels R' et R'' sont tels que définis ci-avant, les substituants pouvant être également substitués,

et les sels des composés de formule (I),

20 à l'exclusion des composés de formule (I) dans laquelle .

- R<sub>1</sub> est un radical alkyle, R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub> sont des atomes d'hydrogène, R<sub>6</sub> et R<sub>9</sub> sont des atomes d'hydrogène, R<sub>5</sub> est un radical phényle au moins substitué en position 3 par un groupement méthoxy,
- 25 - R<sub>1</sub> est un radical alkyle ou un atome d'hydrogène, R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub> sont des atomes d'hydrogène, R<sub>6</sub> et R<sub>9</sub> sont des atomes d'hydrogène, R<sub>5</sub> est un radical phényle uniquement substitué en position 3 par un atome de chlore ou de brome,
- R<sub>1</sub> est un radical alkyle, R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub> sont des atomes d'hydrogène, R<sub>6</sub> et R<sub>9</sub> sont des atomes d'hydrogène, R<sub>5</sub> est un radical phényle au moins substitué en position 3 par un groupement CH<sub>2</sub>OH,
- 30 - R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène, R<sub>3</sub> et R'<sub>3</sub> sont des atomes d'hydrogène, R<sub>6</sub> et R<sub>9</sub> sont des atomes d'hydrogène, R<sub>5</sub> est un radical phényle uniquement substitué en position 3 par un groupement CF<sub>3</sub>,

- R1 est un radical alkyle, R3 et R'3 sont des atomes d'hydrogène, R6 et R9 sont des atomes d'hydrogène, R5 est un radical phényle substitué en positions 3 et 5 par un groupement CF3,
  - R1 est un radical alkyle, R3 et R'3 sont des atomes d'hydrogène, R6 et R9 sont des atomes d'hydrogène, R7 et R8 sont des radicaux methoxy, R5 est un radical phényle substitué en positions 3 par un groupement phényle,
  - R1 est un radical alkyle, R3 et R'3 sont des atomes d'hydrogène, R6 et R9 sont des atomes d'hydrogène, R7 et R8 sont des radicaux methoxy, R5 est un radical phényle substitué en positions 3 par un groupement phényléthynyle,
9. Composés de formule (I) selon la revendication 8, dans laquelle R<sub>5</sub> est un radical phényle au moins substitué en position 3.
10. Composés de formule (I) selon la revendication précédente, dans laquelle les groupes substituants peuvent être choisis parmi : CHO, CN, CONH<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, atome d'halogène (Cl), (C1-C6)alkyle, phényle éventuellement substitué, notamment par un radical acétyle, par un atome d'halogène (Cl), par un groupe CONH<sub>2</sub> ou par un groupe CN, prop-1-ynyl éventuellement substitué, notamment par un radical benzyloxy ou tert-butyl carbamate, hex-1-ynyl éventuellement substitué, notamment par un groupe CN ou NH<sub>2</sub>, pentyle éventuellement substitué, notamment par un groupe CONH<sub>2</sub>, hexyl, pipéridinyle éventuellement substitué, notamment par un radical prop-1-ynyle, benzylaminométhyl, acétamide (CH<sub>3</sub>CONH), aminométhyl, NH<sub>2</sub>CS-, 4-phényl-1, 3-thiazol-2-yl, -CONHBenzyl, -COOethyl, -CONHiPropyl, -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-CONH<sub>2</sub> (n représentant un entier de 1 à 6), -CONR'R'', avec R' et R'', identiques ou différents, représentant un radical alkyle de C1-C6 ou un atome d'hydrogène, -(4-benzylpypérazin-1-yl)carbonyl, -CONH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-phényl (n représentant un entier de 1 à 6), imidazolyle, pipérazinyle éventuellement substitué, notamment par un radical phényle.
11. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 8 à 10, dans laquelle R<sub>5</sub> est un radical phényle substitué en positions 3 et 4, notamment par une chaîne hydrocarboné comportant éventuellement au moins un hétéroatome, tel que l'oxygène, comme la

chaîne méthylènedioxy (-O-CH<sub>2</sub>-O-) formant un cycle avec le radical phényl auquel il est rattaché.

12. Composés de formule (I) selon la revendication 8, dans laquelle R<sub>5</sub> est le radical 3-pyridyle, 4-isoquinolyle, pipérazinyle éventuellement substitué, notamment en position 4 par un groupement aryle, tel que le phényl.

13. Composés de formule (I) selon la revendication 8, dans laquelle Z représente un atome de soufre ou -NR<sub>2</sub>, avec en particulier R<sub>2</sub> formant un cycle avec R<sub>1</sub> de type imidazole.

14. Composés de formule (I) selon la revendication 8, 9 ou 10, dans laquelle :

- Z est l'atome d'oxygène et/ou
- R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, indépendamment l'un de l'autre, représentent un groupe OR<sub>10</sub> dans lequel R<sub>10</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, de préférence un groupe éthyle ou méthyle, avantageusement méthyle, et/ou
- R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent tous deux un groupe éthoxy ou méthoxy, avantageusement méthoxy, ou l'un représente un atome d'hydrogène et l'autre un groupe éthoxy ou méthoxy, avantageusement méthoxy, et/ou
- R<sub>6</sub> et R<sub>9</sub>, identiques ou différents, représentent l'atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical phényle, un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ou un groupe OR<sub>10</sub> dans lequel R<sub>10</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle, de préférence un groupe éthyle ou méthyle, et/ou
- R<sub>3</sub> et R<sub>3</sub>', identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, et/ou
- R<sub>1</sub> est un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle, tel que le phényle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle, tel que le benzyle éventuellement substitué, ou (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle.

15. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 8 à 14, dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) alkyle, (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>) aryle (par exemple : phényle), (C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryl(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)alkyle (par exemple : benzyle), (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)alkyl(C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub>)aryle, ledit groupe étant éventuellement substitué.

16. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 8 à 15, dans laquelle R<sub>5</sub> est un groupe phényle substitué par :

- (h) un ou plusieurs groupes OR', en particulier méthoxy ou éthoxy, ou
- (i) un groupe COR', en particulier acétyle ou aldéhyde, ou
- 5 (j) un groupe CONR'R'', en particulier CONH<sub>2</sub>, ou
- (k) un groupe CN, ou
- (l) un groupe trifluorométhyle, ou
- (m) un groupe alkyle, par exemple méthyle, ou alkynyle, par exemple hexynyle ou propynyle, ou
- 10 (n) un groupe aryle ou hétérocycle, notamment un groupe phényle, furyle, pyridyle, pipéridine, thiazole ou thiényle, ledit aryle ou hétérocycle étant lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes choisis de préférence parmi les groupes (a)-(g).

15 17. Composés de formule (I) selon l'une des revendications 8 à 16, dans laquelle au moins un groupement R<sub>7</sub> ou R<sub>8</sub> représente OR<sub>10</sub> avec R<sub>10</sub> représente un groupe (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) alkyle ou (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) cycloalkyle.

20 18. Composés de formule (I) selon la revendication 17, dans laquelle au moins un des groupements R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub>, avantageusement les deux, représente un radical méthoxy.

19. Composés choisis parmi les composés suivants :

- 3-(7,8-Diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, 3a
- 25 7,8-Diméthoxy-[5-(3-trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, 3d
- 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzonitrile, 4a
- 3-[1-(4-chlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl]-
- 30 benzonitrile, 4c
- 3-[1-(3,4-chlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, 4d

- 3-[7,8-diméthoxy-1-(4-méthoxybenzyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, **4e**
- 3-[1-(3-chlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, **4f**
- 5 3-{7,8-diméthoxy-2-oxo-1-[3-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, **4g**
- 3-[1-(2-chlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, **4h**
- 3-{7,8-diméthoxy-2-oxo-1-[4-(trifluorométhyl)benzyl]-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, **4i**
- 10 3-[7,8-diméthoxy-2-oxo-1-(2-phényléthyl)-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]-benzonitrile, **4j**
- 3-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **4k**
- 15 3-(7,8-diméthoxy-1-propyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **4l**
- 3-(1-benzyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **4m**
- éthyl [5-(3-cyanophényl)-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-1-yl]acétate, **4n**
- 20 7,8-Diméthoxy-1-méthyl-[5-(3-trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one **4p**
- 7,8-diméthoxy-1-éthyl-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one **4q**
- 25 5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-*n*-propyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **4r**
- 1-benzyl-5-[3-(trifluorométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **4s**
- 3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzamide
- 30 **5a**
- 3-(6-Bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5b**

- 3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-6-phényl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5c**
- 3-(9-Bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5d**
- 5 3-(7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5e**
- 3-(7,8-diméthoxy-1-propyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5f**
- 3-(1-éthyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5g**
- 3-(1-benzyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5h**
- 10 éthyl {5-[3-(aminocarbonyl)phényl]-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-1-yl}acétate, **5i**
- 3-(7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5j**
- 15 3-[3-(3,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]benzamide, **5k**
- 3-(8-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5l**
- 3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-9-phényl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5m**
- 20 3-(6,8-Diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5n**
- 3-(6,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5o**
- Tert*-butyl 3-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]propynylcarbamate, **6a**
- 25 7,8-Diméthoxy-5-(3'-hex-1-ynylphényl)-1-*N*-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, **6b**
- 7,8-Diméthoxy-1-méthyl-5-[3-(3-pipéridin-1-ylprop-1-ynyl)phényl]-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, **6c**
- 6-[3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]hex-5-ynenitrile, **6d**
- 30 7,8-Diméthoxy-5-(3'-hexylphényl)-1-*N*-méthyl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, **6e**

- 5-[3-(3-aminopropyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one trifluoroacétate, **6h**
- 6-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]hexanamide, **6i**
- 5 5-(4'-chloro-1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **6j**
- 5-{3-[3-(benzyloxy)prop-1-ynyl]phényl}-1-éthyl-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **6k**
- 3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-3-carbonitrile, **6l**
- 10 3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-4-carbonitrile, **6m**
- 3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-4-carboxamide, **6n**
- 15 3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-3-carboxamide, **6o**
- 3-[3-(3,4-dichlorobenzyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl]benzonitrile, **7b**
- 7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-5-(3-trifluorométhylphényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **7c**
- 20 3-(7,8-diméthoxy-1,3-diméthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **7d**
- 5-[3-(aminométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **8a**
- 25 N-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzyl]acétamide, **8b**
- 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)thiobenzamide, **9a**
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[3-(4-phényl-1, 3-thiazol-2-yl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **9b**
- 30 5-(3-cyanophényl)-7,8-diméthoxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-thione, **10d**
- 3-(8,9-diméthoxy-4Himidazo[1,2-a][1,4]benzodiazépin-6-yl)benzonitrile, **11a**
- 3-(8,9-diméthoxy-4Himidazo[1,2-a][1,4]benzodiazépin-6-yl)benzamide, **11b**

- 3-(7,8-diméthoxy-2-méthylamino-1,3-dihydro-3H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **12a**
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3-pyridyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17b**
- 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3-nitrophényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17c**
- 5 5-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-2-benzonitrile, **17d**
- 5-(3-acétylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17e**
- 5-(4-isoquinoléinyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17f**
- 7,8-diméthoxy-5-(3-hydroxyméthylphényl)-1-méthyl-3-propyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **17h**
- 10 5-(3-aminophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **17i**
- 5-(3,4-dichlorophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17j**
- 15 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3-méthylphényl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17k**
- 5-(3-formylphényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17l**
- Chlorhydrate de la 5-[3-(benzylaminométhyl)phényl]-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **17m**
- N-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]acétamide, **17n**
- 20 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **17o**
- 3-(7-Hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **22b**
- 25 3-(6-Bromo-7-hydroxy-8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **23b**
- 3-(9-Bromo-8-hydroxy-7-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **23d**
- 3-(6-Bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **24b**
- 30 3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-6-phényl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **25b**

- 3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-9-phényl-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **25a**
- Tert*-butyl 3-[5-(cyanophényl)-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-9-yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate, **25c**
- 5 Methyl (2*E*)-3-[5-(cyanophényl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-9-yl)phényl]acrylate, **25d**
- Tert*-butyl 3-[5-(cyanophényl)-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-6-yl)phényl]prop-2-ynylcarbamate, **25e**
- [9-(3-aminoéthynyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-10 5-yl]benzonitrile, **25f**
- [6-(3-aminoéthynyl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl]benzonitrile, **25g**
- 3-(8-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **28a**
- 3-(6-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **28b**
- 15 3-(7-méthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **28c**
- 6-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, **28d**
- 7-méthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, **28e**
- 9-bromo-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2*H*-1,4-benzodiazépin-2-one, **28f**
- 3-(6,8-Diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **28g**
- 20 3-(7-Bromo-6,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **28h**
- 3-(8-méthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **29a**
- 3-(6,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **29b**
- 25 3-(7-Bromo-6,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **29c**
- Benzoate de 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)méthyl, **34a**
- Acide 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl) benzoïque, **35a**
- 30 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1*H*-1,4-benzodiazépin-5-yl)*N*-isopropylbenzamide, **36a**

N-benzyl-3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) benzamide, **36b**

N-(6-amino-6-oxohexyl)-3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) benzamide, **36c**

5 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) N, N-diméthylbenzamide **36d**

5-{3-[(4-benzylpypérazin-1-yl)carbonyl]phényl} 7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-2-one, **36e**

10 3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl) N-(3-phénylpropyl)benzamide, **36f**.

20. Composés choisis parmi les composés suivants :

3-(1-benzyl-7,8-diméthoxy-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzonitrile, **4m**

15 7,8-Diméthoxy-1-méthyl-[5-(3-trifluorométhyl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one **4p**

3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-benzamide **5a**

20 3-(6-Bromo-7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)benzamide, **5b**

*Tert*-butyl 3-[3-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]propynylcarbamate, **6a**

7,8-Diméthoxy-5-(3'-hex-1-ynylphényl)-1-N-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **6b**

25 6-[3-(7,8-Diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)phényl]hex-5-yne nitrile, **6d**

7,8-Diméthoxy-5-(3'-hexylphényl)-1-N-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **6e**

30 5-(4'-chloro-1,1'-biphényl-3-yl)-7,8-diméthoxy-1-méthyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **6j**

3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-4-carbonitrile, **6m**

3'-(7,8-diméthoxy-1-méthyl-2-oxo-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazépin-5-yl)-1,1'-biphényl-4-carboxamide, **6n**

3-(3,4-dichlorobenzyl)-1-ethyl-7,8-diméthoxy-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **7a**

5 7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-[3-(4-phényl-1, 3-thiazol-2-yl)phényl]-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one, **9b**

7,8-diméthoxy-1-méthyl-5-(3-pyridyl)-1,3-dihydro-1,4-benzodiazépin-2-one, **17b**.

21. Composition pharmaceutique comprenant au moins un composé tel que défini dans  
10 l'une des revendications 8 à 20 et un véhicule ou un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

22. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une des revendication 8 à 20 pour la  
préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter des pathologies  
15 concernant le système nerveux central, notamment dues à une dérégulation de la fonction d'un des neurotransmetteurs ou un déficit de libération d'un des neurotransmetteurs.

23. Utilisation selon la revendication précédente, caractérisée en ce que la pathologie est  
20 choisie parmi la dépression, la schizophrénie, l'anxiété, le désordre bipolaire, les désordres de défaut d'attention, les troubles du sommeil, les troubles obsessionnelles compulsifs, la fibromyalgie, syndrome de Tourette, pharmacodépendance, l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la sclérose latérale amyotrophique, la sclérose multiple, l'obésité et la démence des corps de Lewy.

25 24. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une des revendication 8 à 18 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à traiter des pathologies impliquant le système nerveux périphérique et les organes périphériques en général, en particulier les pathologies de type natriurie réduite, insuffisance rénale aigüe, dysfonctionnement du foie, insuffisance hépatique aigüe, notamment dûs à l'âge, et les  
30 pathologies dues ou impliquant des dysfonctionnements de la libération de la prolactine, telles que le syndrome de la jambe sans repos, les désordres rhumatismaux, allergiques ou autoinflammatoires, tels que arthrite rhumatoïde, rhinite et asthme.

25. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une des revendication 8 à 20 pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée au traitement de désordres du système nerveux, central ou périphérique, de nature chronique ou aiguë.

5

26. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une des revendication 8 à 20 pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement des troubles de la mémoire ou de troubles cognitifs, en particulier troubles cognitifs modérés.

10 27. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une des revendication 8 à 20 pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement de pathologies neuro-dégénératives.

15 28. Utilisation d'un composé tel que défini selon l'une des revendication 8 à 20 pour la préparation d'une composition pharmaceutique pour le traitement de l'obésité.

1/10

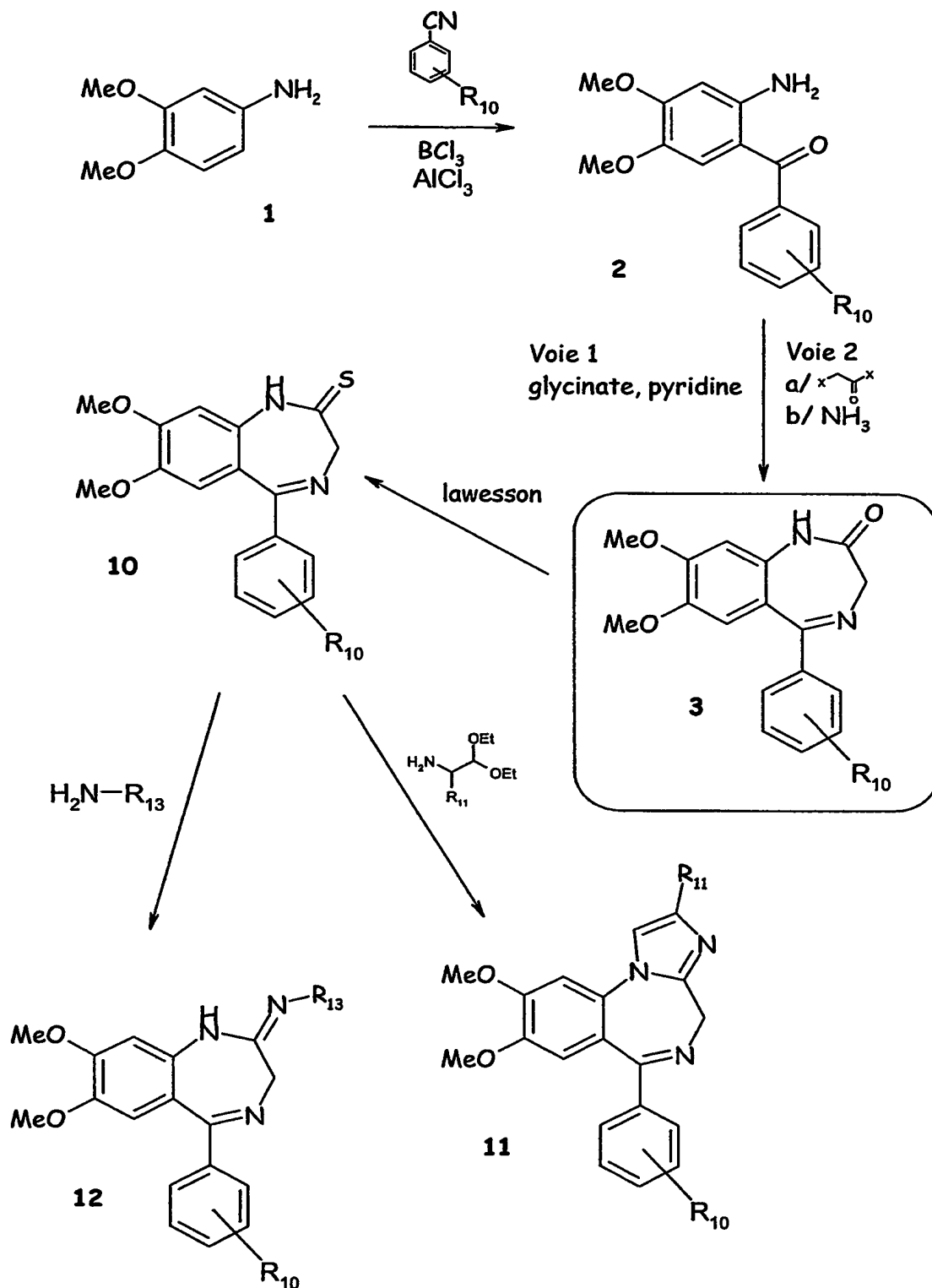
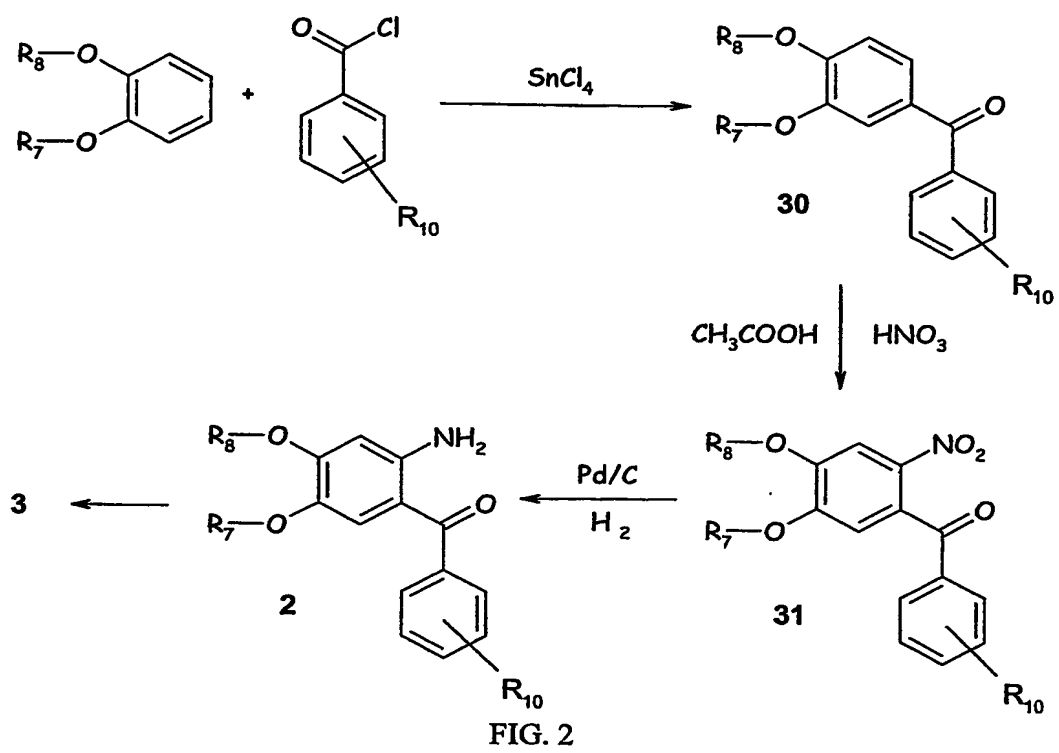


FIG. 1

2/10



3/10

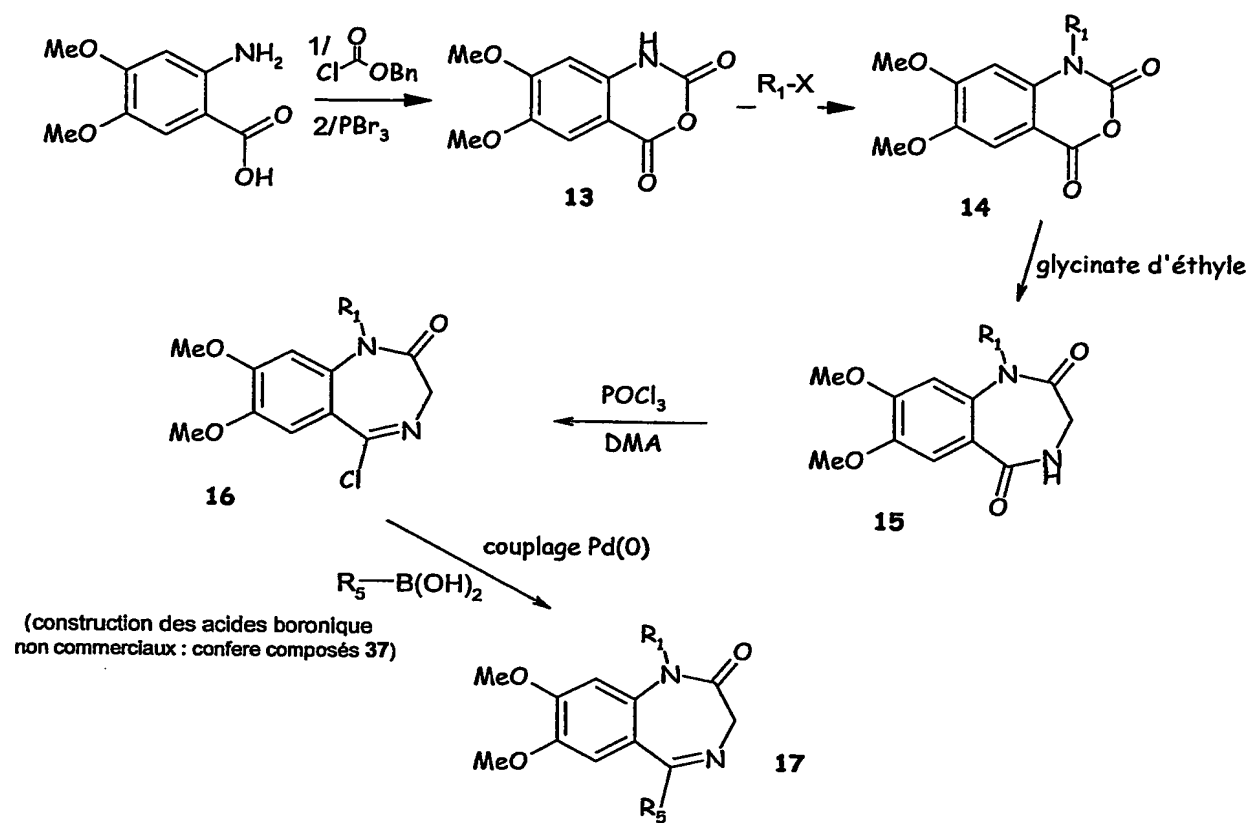


FIG. 3

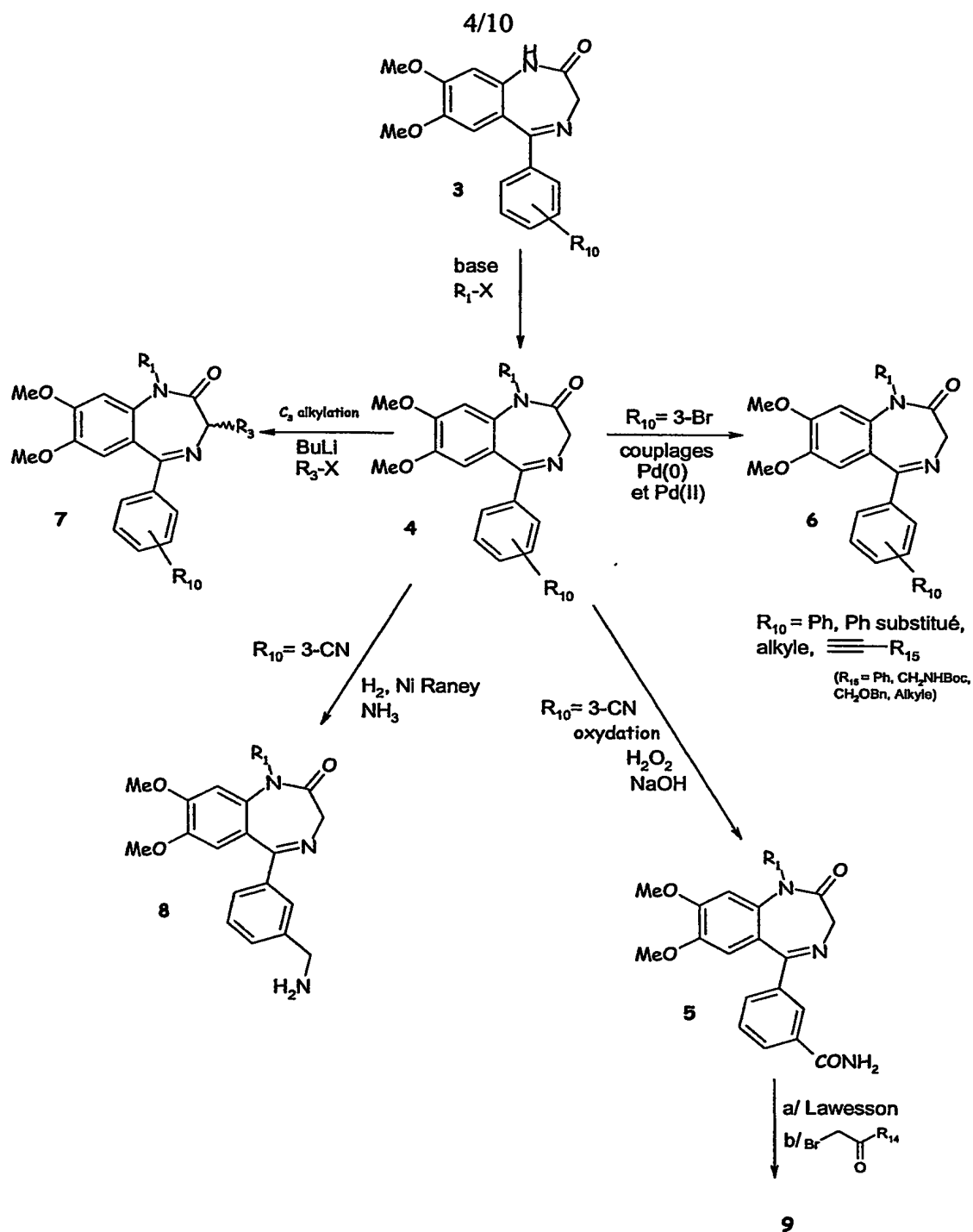


FIG. 4

5/10

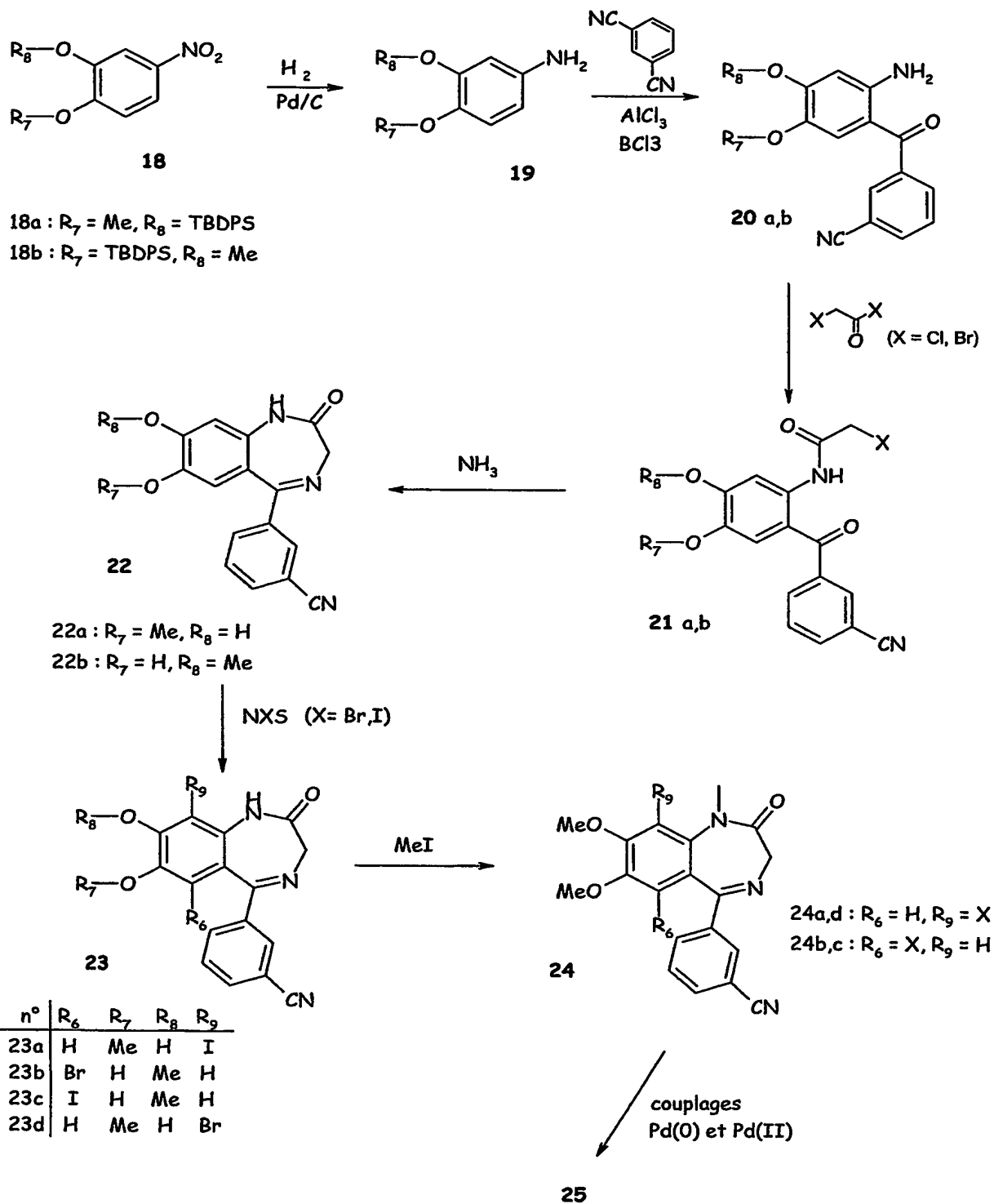


FIG. 5

6/10

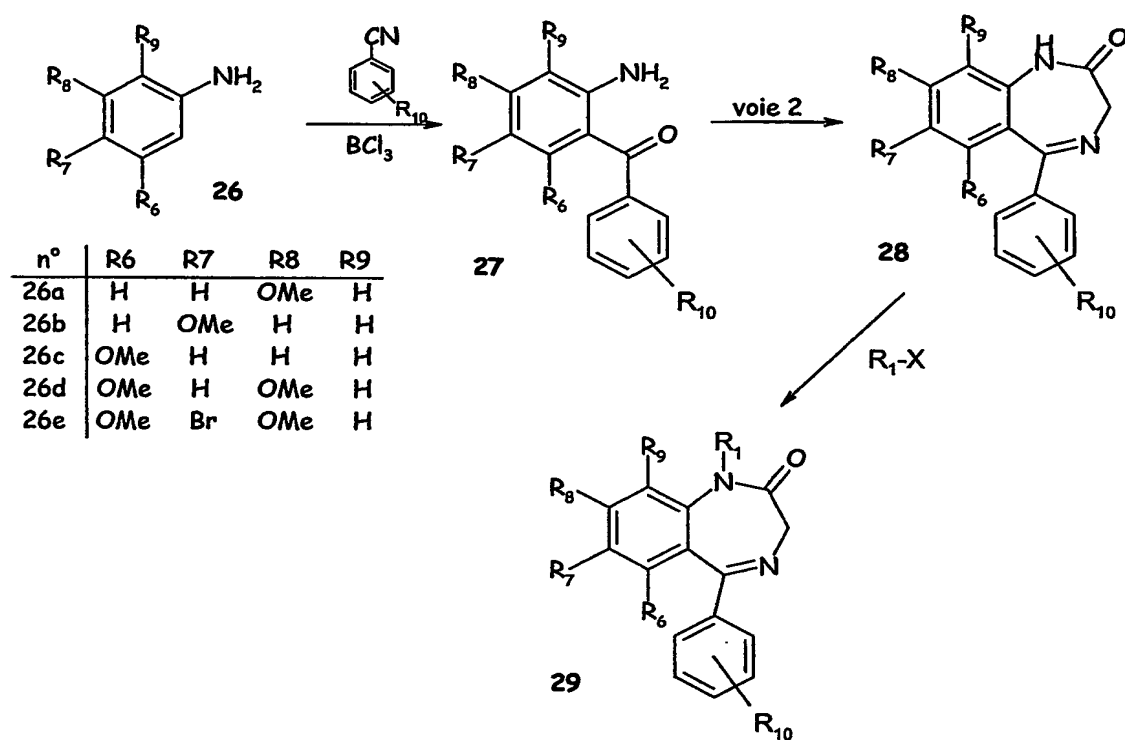


FIG. 6

7/10

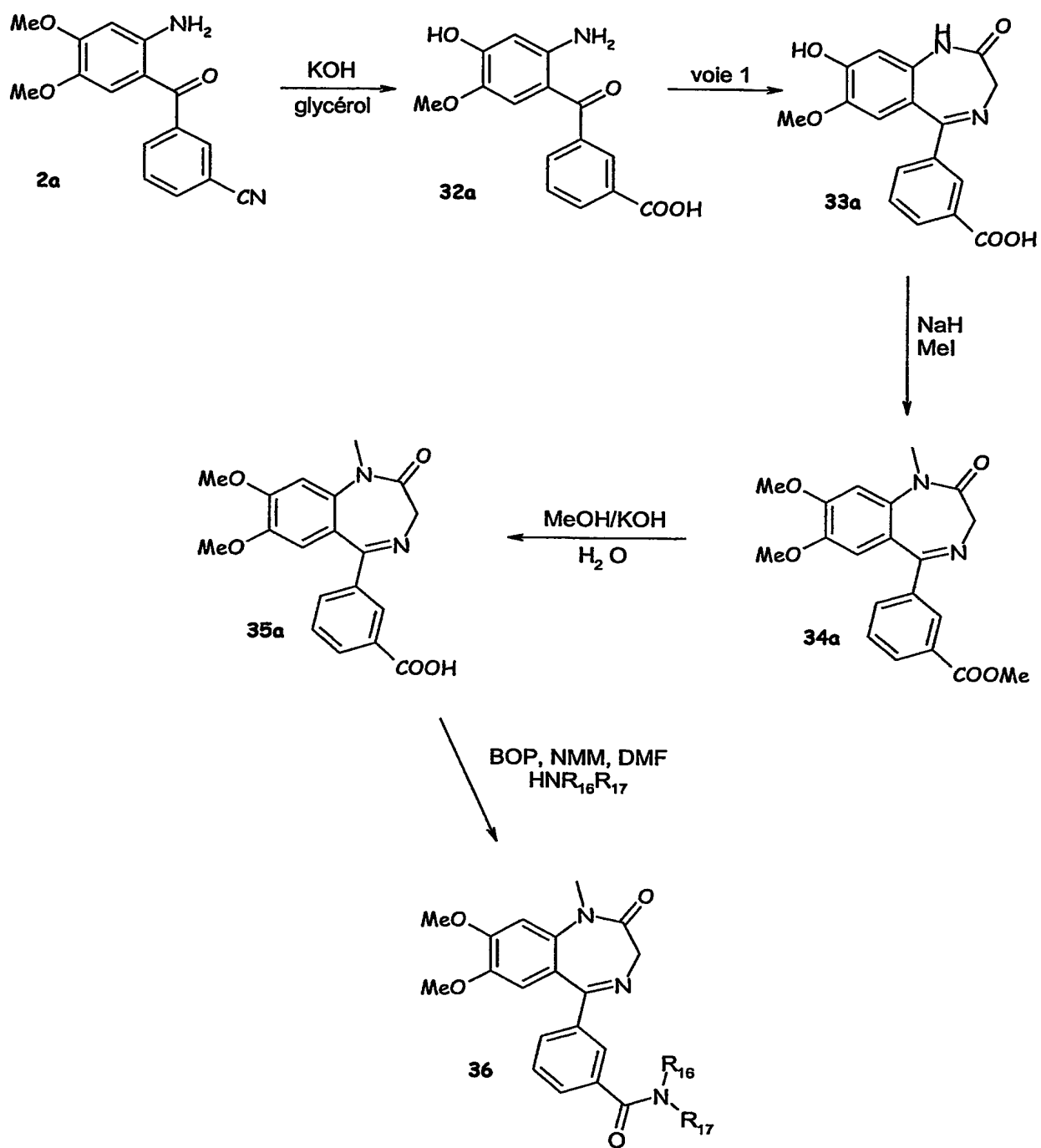


FIG. 7

8/10

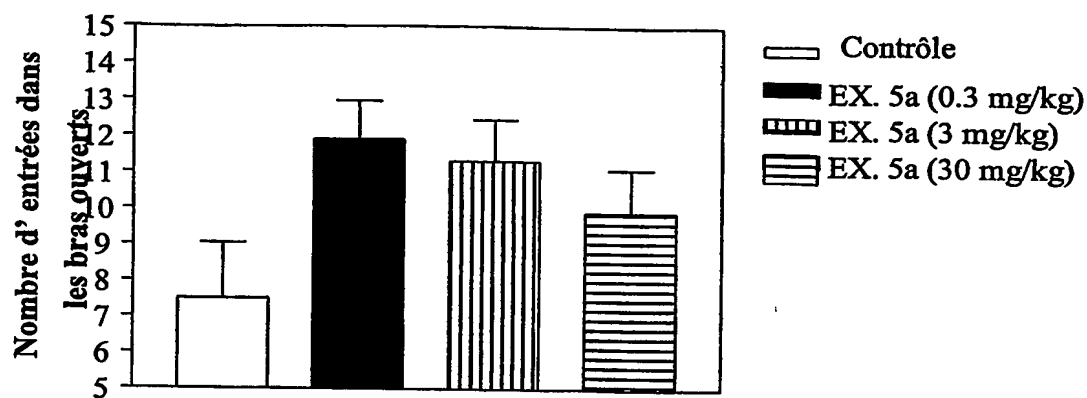


FIG. 8

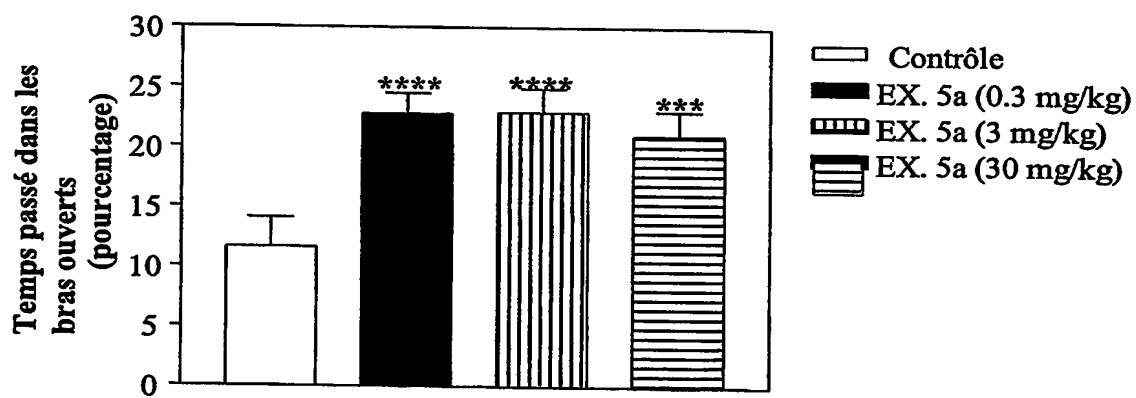


FIG. 9

9/10

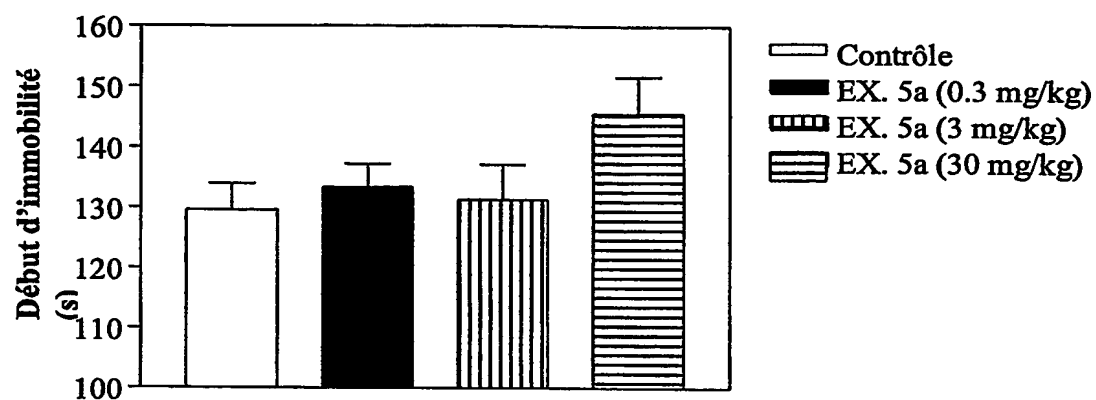


FIG. 10

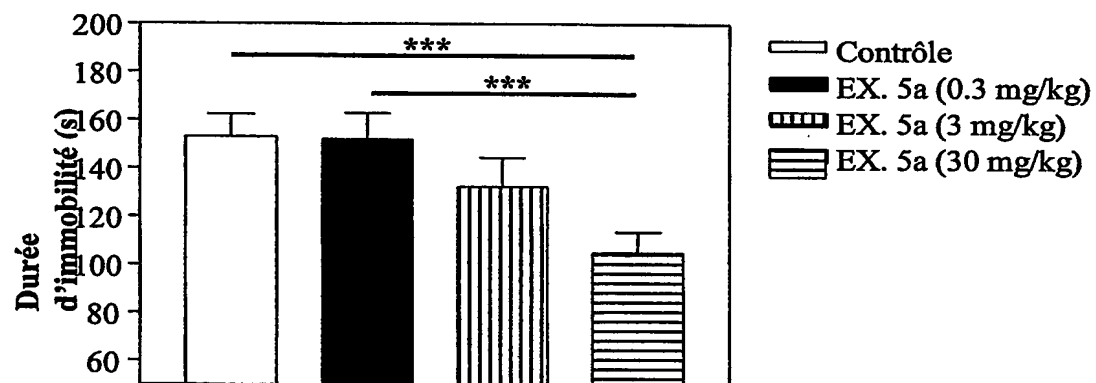


FIG. 11

10/10

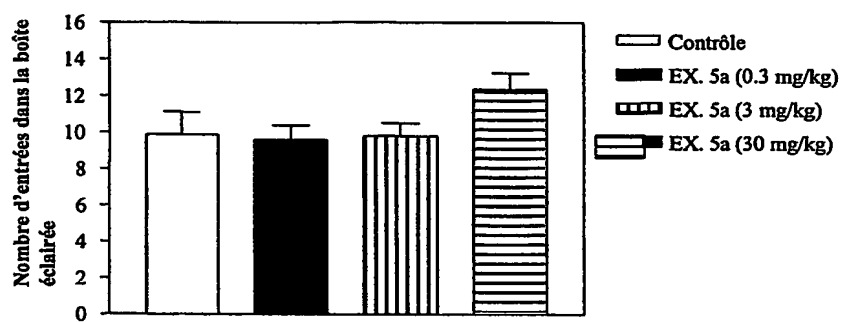


FIG. 12

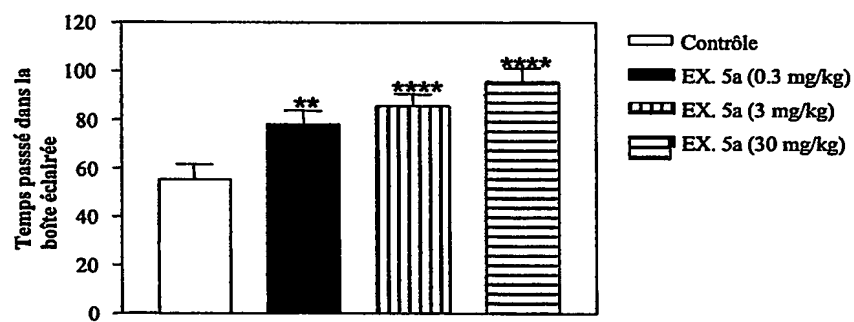


FIG. 13